Darstellung und Reaktionen von Derivaten des 3-Amino-cyclobutanons

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
der
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Kleemann
aus Crailsheim

1964

7843

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0010

Darstellung und Reaktionen von Derivaten des 3-Amino-cyclobutanons

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
der
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Kleemann
aus Crailsheim

1964

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 1964

Dekan: Professor Dr. P. Roquette

1. Berichterstatter: Dozent Dr. G. Opitz

2. Berichterstatter: Professor Dr. Eugen Müller

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Dozent Dr. G. Opitz am Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Für viele wertvolle Anregungen und Ratschläge danke ich Herrn Dozent Dr. G. Opitz sehr herzlich.

Mein Dank gilt dem Institutsdirektor, Herrn Professor Dr. Eugen Müller, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes sowie für die Aufnahme der IR-Spektren durch seine spektroskopische Abteilung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 7

II. Aufgabe der eigenen Arbeit 12

III. Ergebnisse der eigenen Arbeit 13

A. Versuche zur Darstellung von Cyclobutanon-Basen durch Cycloaddition von in situ erzeugten Ketenen an tertiäre Enamine 13

1. Umsetzung von Enaminen mit Acetylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin 14

2. Umsetzungen von Enaminen mit monosubstituierten Acetylchloriden in Gegenwart von Triäthylamin 22

3. Umsetzungen von Enaminen mit disubstituierten Acetylchloriden in Gegenwart von Triäthylamin 30

B. Reaktionen der aus tertiären Enaminen und Ketenen dargestellten Cyclobutanon-Basen 39

1. Reduktion der Cyclobutanon-Basen 40

2. Grignard-Reaktion der Cyclobutanon-Basen 41

IV. Zusammenfassung 60

V. Beschreibung der Versuche 62

A. Darstellung der Enamine 62

B. Darstellung der Carbonsäurechloride 63

Seite

C. Vergleichssynthesen 64

D. Reaktionen zwischen Säurechloriden und Triäthylamin ohne Enamin-Zusatz 68

E. Umsetzungen von Enaminen mit Säurechloriden und Triäthylamin 69

F. Reduktionen von Cyclobutanon-Basen 93

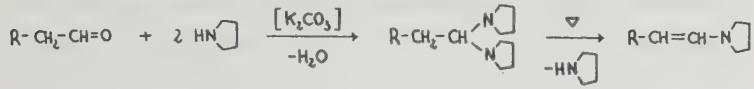
G. Grignard-Reaktionen von Cyclobutanon-Basen 94

VI. IR-Spektren 114

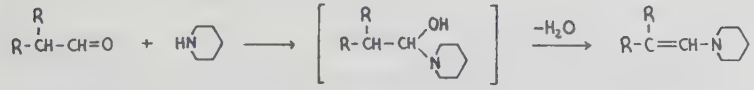
VII. Literaturverzeichnis 117

I. Einleitung

Die beiden wichtigsten Darstellungsverfahren für einfache tertiäre Enamine beruhen auf der Kondensation einer Carbonylverbindung mit einem Amin. Nach C. Mannich und H. Davidsen [57] können aliphatische Aldehyde mit sekundären Aminen mit Hilfe eines wasserabspaltenden Mittels wie Kaliumcarbonat zu Alkyliden-bis-aminen kondensiert werden, die beim Erhitzen unter Abspaltung von 1 Mol sekundärem Amin in α,β -ungesättigte Amine übergehen.



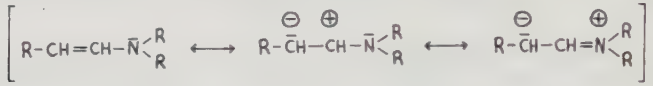
Enamine aus α-verzweigten Aldehyden und aus Ketonen lassen sich einfacher gewinnen. Nach M.E. Herr und F.W. Heyl [38] wird die Carbonylverbindung zusammen mit dem Amin in Benzol oder Toluol erhitzt. Das bei der Reaktion gebildete Wasser gelangt azeotrop mit dem Lösungsmittel in den Dampfraum und wird bei der Kondensation mittels eines Wasserabscheiders aus dem Reaktionsgemisch entfernt.



Die verwendeten tertiären Enamine sind farblose, aminartig riechende Flüssigkeiten. Die >C=C<-Bande liegt im IR-Spektrum bei 1650-1675 K. Das UV-Spektrum in Hexan zeigt ein Maximum bei 220-240 mμ (ε = 5000-8000). Die Enamine werden von Wasser, rascher von Säuren, zu den Ausgangsstoffen hydrolysiert. An der Luft färben sie sich gelb bis braun. Die Stabilität ist abhängig vom Aminrest und von der Struktur der Carbonylverbindung. In der Reihe Pyrrolidin - Piperidin - Morpholin nimmt die Beständigkeit der von diesen Aminen abgeleiteten Enamine zu. Die aus α-verzweigten Aldehyden gebildeten Enamine sind bedeutend stabiler als die

aus geradkettigen Aldehyden entstandenen, weil ihnen die Möglichkeit zu der von C. Mannich und E. Kniss [58] untersuchten Selbstkondensation fehlt, welche über Dienamine zu höhermolekularen Basen führt.

In den α,β-ungesättigten Aminen ist die Reaktivität der Kohlenstoff-Doppelbindung durch die Anwesenheit des Aminrestes beträchtlich gesteigert. Mit Hilfe der mesomeren Grenzstrukturen b und c läßt sich die Polarität der olefinischen Doppelbindung veranschaulichen.

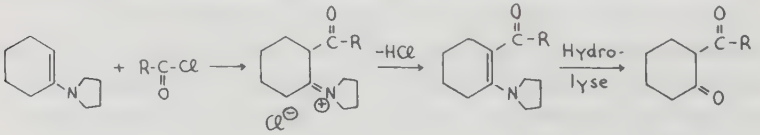


a b c

Das ungebundene Elektronenpaar des N-Atoms erhöht die Elektronendichte am β-C-Atom, so daß elektrophile Agentien sowohl am N- als auch am β-C-Atom anzugreifen vermögen. Beide Fälle sind bekannt und am Beispiel der Salzbildung und der Alkylierung ausführlich untersucht worden.

Von den zahlreichen Reaktionen der Enamine seien hier nur die im Hinblick auf die vorliegende Arbeit speziell interessierenden Umsetzungen tertiärer Enamine mit Carbonsäurechloriden diskutiert.

G. Stork und Mitarbeiter [89,93] führten 1954 die ersten Acylierungsversuche mit Carbonsäurechloriden am Beispiel des 1-Pyrrolidino-cyclohexens durch. Nach Hydrolyse konnte das in 2-Stellung acylierte Cyclohexanon erhalten werden.

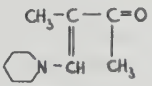


I II

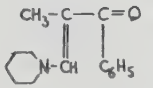
Ein Teil des Enamins wurde als Hydrochlorid der Reaktion entzogen, indem es das zuerst gebildete Immoniumsalz in das acylierte Enamin überführte.

Weitere Untersuchungen über die Acylierung von Enaminen stammen von S. Hünig und Mitarbeitern [9,39-45]. Auch sie verzichteten in fast allen Fällen auf die Isolierung der acylierten Enamine (I) vor der Hydrolyse zur β-Dicarbonylverbindung (II). Eine erhebliche Verbesserung wurde durch die Anwendung von Triäthylamin als Säurefänger erreicht. Statt des Enamin-hydrochlorids entstand nun Triäthylamin-hydrochlorid, so daß das Enamin nicht mehr zum Teil durch Salzbildung verbraucht wurde. Die Reaktion wurde neuerdings mehrfach angewandt zur eleganten Synthese von β-Diketonen "nach dem Enamin-Verfahren". Eine Zusammenfassung über Acylierung und Alkylierung von Enaminen ist kürzlich von G. Stork und Mitarbeitern [88] erschienen.

H. Adolph [1] isolierte die aus 1-Piperidino-propen-(1) und Acetylchlorid bzw. Benzoylchlorid durch Acylierung gebildeten Verbindungen III und IV.



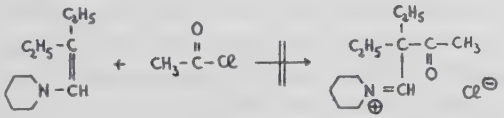
III



IV

Sie zeigten ähnliche Eigenschaften wie analoge, auf anderem Wege erhaltene vinyloge Carbonsäureamide.

Im Verlaufe von Untersuchungen über die Salzbildung der vinylogen Carbonsäureamide erhielt Adolph bei dem Versuch, durch Addition von Acetylchlorid an 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) das Immoniumsalz V darzustellen, ein unerwartetes Ergebnis.

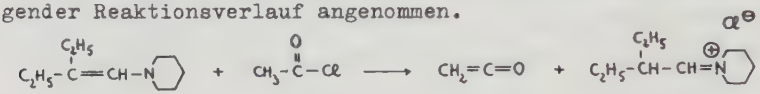


V

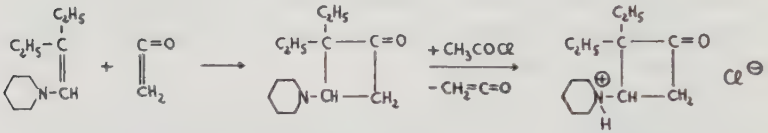
Der Salzniederschlag zeigte im IR-Spektrum zwar eine Immonium-Bande bei 1670 K, aber auch starke Ammoniumabsorption. Offenbar lag ein Salzgemisch vor. Besonders auffällig war eine

scharfe Bande bei 1775 K. An dieser Stelle absorbieren nur wenige Stoffklassen, darunter Cyclobutanone.

Die Hydrolyse des Salzgemisches lieferte neben 2-Äthyl-butanal ein Amin, das mit Chlorwasserstoff ein ziemlich stabiles Ammoniumsalz bildete. Letzteres zeigte wieder die intensive Bande bei 1775 K. Nach diesen Ergebnissen wurde folgender Reaktionsverlauf angenommen.



VI

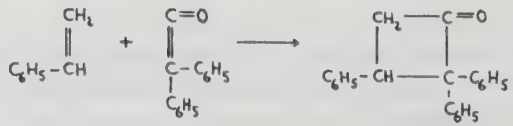


VII VIII

Demnach hätte das Salzgemisch aus 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1)-hydrochlorid (VI) und 3-Piperidino-2,2-diäthyl-cyclobutanon-hydrochlorid (VIII) bestanden. Aus VI wäre bei der Aufarbeitung 2-Äthyl-butanal, aus VIII die freie Cyclobutanon-Base VII entstanden, die mit HCl in Äther wieder in das Hydrochlorid VIII übergeführt werden konnte. Die Analysenwerte des Hydrochlorids stimmten mit den für VIII berechneten überein.

Die im ersten Schritt angenommene Ketenbildung ist plausibel, da nach E. Wedekind [100,102] Carbonsäurechloriden mit mindestens einem α-H-Atom durch tertiäre Amine HCl entzogen wird.

Für die Neigung der Komponenten, mit anderen Partnern Cycloadditionen einzugehen, gibt es mehrere Beispiele. Wie H. Staudinger [85] fand, bildet Diphenylketen mit Cyclopentadien, Cyclohexen und Styrol-Derivaten Cyclobutanone.

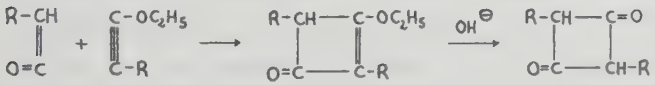


IX

Analog verläuft nach K. Ziegler [110] der Ringschluß mit Cyclooctadien-(1,5) und Diphenylketen. C.D. Hurd und R.D. Kimbrough [46], die die Struktur des Triphenyl-cyclobutanons IX aufklärten, konnten Keten und Diphenylketen auch mit Vinyläthern zu Cyclobutanon-Derivaten umsetzen.

E. Vogel und K. Müller [98] gelang es, Keten und Butadien im Autoklaven zum 3-Vinyl-cyclobutanon zu cyclisieren. Ein Aldoketen wurde von K. Hafner [74] bei der Cycloaddition von tert.-Butylketen an Cyclopentadien verwendet.

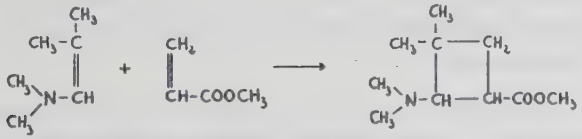
Nach J.F. Arens und Mitarbeitern [62,75] sowie H. Wasserman [99] entstehen aus Keten oder Aldoketenen mit Alkoxyalkinen Cyclobutenon-äther, die durch Spaltung der Ätherbindung in Derivate des Cyclobutandion-(1,3) übergehen.



Analog aus Dimethylketen [36] bzw. Diphenylketen [24] dargestellte Cyclobutenone sind ebenfalls bekannt.

Vierringe, die zwei Heteroatome im Ring enthalten, werden durch Cycloaddition von Diphenylketen an aromatische Nitrosoverbindungen erhalten [54].

Cycloadditionen mit Enaminen wurden erst in jüngster Zeit während und nach der Durchführung der vorliegenden Arbeit bekannt. K.C. Brannock [13] verwendete als Partner α,β-ungesättigte Carbonsäureester, Nitrile, Sulfone und Nitroverbindungen, z.B.



Auch Acetylen-dicarbonsäureester gehen nach K.C. Brannock [14] und G.A. Berchtold [12] die Cycloaddition mit Enaminen ein.

G. Opitz und J. Koch [53,70] sowie M. Perelman und S.A. Mizsak [72] erhielten durch 1,2-Addition aus Enaminen und Isocyanaten β-Amino-β-lactame. Erwähnt sei schließlich die Umsetzung von Enaminen mit aliphatischen Sulfonsäurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin zu β-Amino-trimethylensulfonen [64,77,87,28]; sie ist wahrscheinlich als Cycloaddition der Enamine an in situ erzeugtes Sulfen $CH_2=SO_2$ bzw. dessen Homologes zu deuten (vgl. auch [27,66]).

II. Aufgabe der eigenen Arbeit

Ausgehend von der vermuteten Cycloaddition von Keten an 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) (s. Seite 10) sollte im Abschnitt A versucht werden, folgende Fragen zu beantworten.

1. Werden bei der Umsetzung von Enaminen mit Acetylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin β-Aminocyclobutanone gebildet?
2. Wie läßt sich die Struktur der Vierring-Ketone einwandfrei nachweisen?
3. Wovon hängt die Stabilität der Produkte ab?
4. Reagieren in situ erzeugte Aldoketene und Ketoketene analog mit Enaminen?

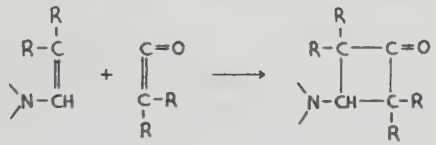
Im Teil B war es die Aufgabe, einige Reaktionen mit den erhaltenen Cyclobutanon-Basen durchzuführen. Es wurden zusätzlich die Fragen gestellt:

5. Lassen sich die Vierring-Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid zu den sekundären Alkoholen reduzieren?
6. Wie verlaufen die Umsetzungen der Cyclobutanon-Basen mit verschiedenen Grignard-Reagentien?

III. Ergebnisse der eigenen Arbeit

A. Versuche zur Darstellung von Cyclobutanon-Basen durch Cycloaddition von in situ erzeugten Ketenen an tertiäre Enamine

Nach folgender allgemeiner Gleichung wurde die Synthese von Derivaten des 3-Amino-cyclobutanons angestrebt.



Das Keten sollte nach der Methode von Wedekind [102] stets dadurch gebildet werden, daß man das entsprechende Carbonsäurechlorid zu einer Lösung von Triäthylamin tropfen ließ. Neben diesen Experimenten mit in situ erzeugten Ketenen wurden von G. Opitz und F. Zimmermann [71,111] gleichzeitig die Reaktionen zwischen Enaminen und gasförmigem Keten untersucht. Einige Ergebnisse ergänzen sich in willkommener Weise.

Da die Variationsbreite der verwendbaren Säurechloride groß ist, wurde auf die Variation des Enamins geringerer Wert gelegt. Der Einteilung liegt die Struktur der Ketene zugrunde. Im Abschnitt 1 soll über Umsetzungen von Enaminen mit Acetylchlorid bzw. Keten selbst berichtet werden, in den Teilen 2 und 3 über entsprechende Reaktionen mit Säurechloriden, die Aldoketene bzw. Ketoketene liefern.

1. Umsetzung von Enaminen mit Acetylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin

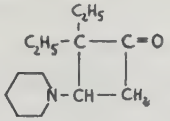
Die Versuche wurden in folgender Weise durchgeführt. Man löste das Gemisch aus Enamin und Triäthylamin in Äther und tropfte das Säurechlorid, ebenfalls in ätherischer Lösung, unter Rühren im Stickstoff-Strom zu. Variiert wurden manchmal die Reaktionstemperatur und das Molverhältnis von Triäthylamin und Säurechlorid. Ferner zeigte sich, daß die Zutropfdauer des Säurechlorids von mitunter entscheidender Bedeutung war.

Nach Wedekind [100] bildet Acetylchlorid mit Triäthylamin zunächst Keten, das mit sich selbst weiterreagiert und neben Polymeren als definiertes Endprodukt Dehydracetsäure liefert, die aus vier Molekülen Keten entstanden zu denken ist. (Das intermediäre Auftreten von Keten wurde erst von H. Staudinger [82] erkannt, der der Stoffklasse auch den Namen gab). Mit dieser Konkurrenzreaktion muß bei der angestrebten Cycloaddition gerechnet werden. Auch ist es denkbar, daß sich Keten lediglich dimerisiert unter Bildung von "Diketen" als weiterem Nebenprodukt.

Es lag nahe, zunächst den Versuch von H. Adolph (s. Seite 10) zu wiederholen und zwar unter Zusatz von Triäthylamin. Die Umsetzung von 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) mit Acetylchlorid/Triäthylamin wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. Durch Erhitzen auf 35° mit 3 n HCl zerstörte man überschüssiges Enamin. Der aus der sauren Phase erhaltene Basenanteil, eine rotbraune Flüssigkeit, lieferte bei der Hochvakuum-Destillation ein gelbes Öl, das im IR-Spektrum keineswegs bei 1775 K, sondern sehr stark bei 1550-1570 K sowie schwächer bei 1655 K absorbierte (vgl. Abb. 1, Seite 114).

Das aus diesem Produkt dargestellte Hydrochlorid war vom Adolphschen mutmaßlichen 3-Piperidino-2,2-diäthyl-cyclobutanon-hydrochlorid verschieden. Da sowohl die Analyse als auch das durch Titration der Base mit $HClO_4$ ermittelte Äquivalentgewicht mit den für das erwartete Vierring-Keton X berechneten

Werten übereinstimmten, war zu schließen, daß ein Isomeres der Cyclobutanon-Base vorlag.



X

Führte man die Umsetzung unter milderen Bedingungen durch, so erhielt man ein Rohprodukt, dessen IR-Spektrum eine scharfe Bande bei 1770 K neben den - allerdings schwachen - Banden des obigen ungeklärten Produkts aufwies. Ein derartiges Gemisch dürfte Adolph bei der Darstellung seines Hydrochlorids vorgelegen haben. Nach der Destillation des Rohprodukts war die Absorption bei 1770 K verschwunden, und es wurde ausschließlich wieder die fragliche Substanz isoliert. Damit war es wahrscheinlich, daß das ursprüngliche, offenbar thermisch instabile Vierring-Keton eine Umlagerung erlitten hatte.

Der Vergleich des abgebildeten IR-Spektrums (Seite 114) und des UV-Spektrums [λ_{max} = 295 mμ (ε = 25100) in Hexan] mit Spektren von vinylogen Carbonsäureamiden weckte den Verdacht, daß das Umlagerungsprodukt eine derartige Struktur besitzt. Unverständlich erschien allerdings die Tatsache, daß die Verbindung im Gegensatz zu analogen Adolphschen Präparaten durch 3 n HCl nicht hydrolysiert wurde.

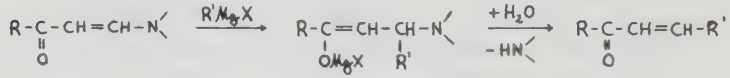
Unter verschärften Bedingungen, beim Kochen mit konz. Salzsäure, gelang die Hydrolyse und führte zu einer campherartig riechenden farblosen Flüssigkeit, offenbar einem Keton (IR-Spektrum (als Film) 1710 K). Siedepunkt, Geruch sowie Schmelzpunkt und Analyse des Semicarbazons legten die Vermutung nahe, daß 3-Äthyl-pentanon-(2), $(C_2H_5)_2CH\text{-}CO\text{-}CH_3$, entstanden war.

Es war zweckmäßig, bei weiteren Experimenten die Äthylgruppen durch Methylgruppen zu ersetzen, d.h. Enamine zu verwenden, die sich vom Isobutyraldehyd ableiten. Damit erhöhte sich die Chance, auf leicht zugängliche Produkte zu stoßen.

Beispielsweise ging die Überlegung dahin, bei Verseifung analoger "vinyloger Amide" Methyl-isopropylketon, $(CH_3)_2CH\text{-}CO\text{-}CH_3$, isolieren zu können, sofern oben tatsächlich 3-Äthyl-pentanon-(2) vorlag.

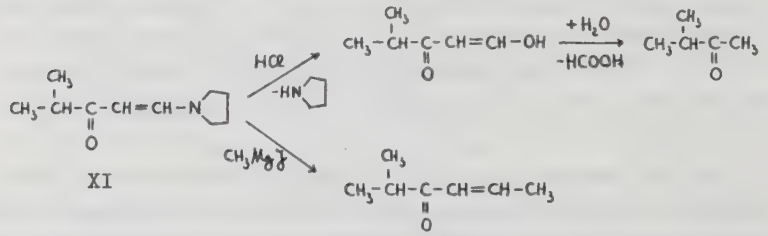
Die Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Acetylchlorid/Triäthylamin ergab in guter Ausbeute ein rotes, allmählich erstarrendes Öl. Das IR-Spektrum, in dem eine sehr schwache Cyclobutanon-Bande zu erkennen war, das UV-Spektrum und die Äquivalentgewichtsbestimmung deuteten wiederum auf das Vorliegen eines der Cyclobutanon-Base isomeren vinylogen Carbonsäureamids. Nach Hydrolyse mit konz. Salzsäure fand man neben Pyrrolidin tatsächlich Methyl-isopropylketon.

Um die gesamte Kohlenstoffkette zu erfassen, bot sich die Reaktion des "vinylogen Amids" mit Methylmagnesiumjodid an. Nach Arbeiten von E. Benary [7], C. Jutz [49] sowie H. Normant [19] reagieren vinyloge Carbonsäureamide mit Grignard-Verbindungen in folgender Weise.



Die unbekannte Substanz lieferte mit CH_3MgJ in mäßiger Ausbeute 2-Methyl-hexen-(4)-on-(3) (XII), dessen Struktur durch Vergleich mit einem auf anderem Wege synthetisierten Präparat [81,90] sichergestellt wurde.

Hydrolyse und Grignard-Umsetzung lassen sich zwanglos deuten, wenn man dem vinylogen Amid Struktur XI zuordnet.

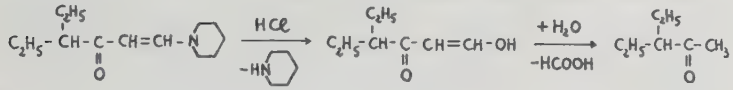


XI

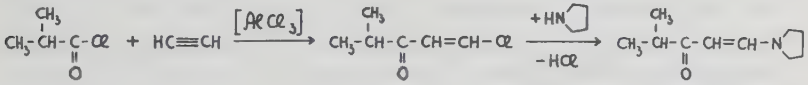
XII

Die Abspaltung von Ameisensäure bei der Hydrolyse sollte in alkalischer Lösung leichter erfolgen als in saurer. Damit ist im Einklang, daß bei der Behandlung mit 10-proz. Natronlauge Methyl-isopropylketon in höherer Ausbeute anfiel.

Die Hydrolyse des vinylogen Amids aus 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) und Keten läßt sich analog formulieren.



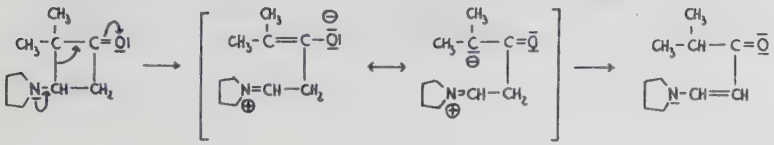
Den letzten Zweifel sollte schließlich die Vergleichssynthese der Substanz XI selbst beseitigen. Carbonsäurechloride lassen sich nach N. Kochetkov und Mitarbeitern [61] durch Einwirkung von Acetylen und $AlCl_3$ in vinyloge Säurechloride überführen, die mit Aminen vinyloge Säureamide bilden. Ausgehend von Isobutyrylchlorid wurde Isopropyl-(β-pyrrolidino-vinyl)-keton (XIII) erhalten, das mit dem Umlagerungsprodukt XI identisch war.



XIII

Die schärferen Bedingungen, die zur Hydrolyse des vinylogen Carbonamids notwendig sind, erklären sich vielleicht daraus, daß das Proton am Carbonylsauerstoff angreift. In solchen Fällen sind vinyloge Amide schwerer verseifbar [1].

Nachdem das vinyloge Amid als thermisches Umlagerungsprodukt des Vierring-Ketons erkannt war, ist nun noch der Mechanismus der Ringöffnung zu diskutieren. Die Umlagerung kann über folgende Stufen verlaufen.



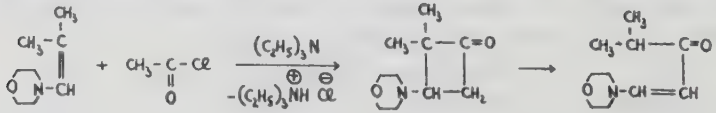
Man kann annehmen, daß kein direkter Sprung des Protons über zwei C-Atome stattfindet, sondern daß eine Enolisierung vorausgeht und das Proton über die Enolform wandert. Auf diese Frage wird später nochmals eingegangen.

Die Umlagerung vom β-Amino-cyclobutanon zum β-Aminovinyl-keton dürfte umso leichter erfolgen, je leichter das Stickstoffatom sein freies Elektronenpaar zur Verfügung stellen kann. Die Basizität der Aminfunktion spielt deshalb zweifellos eine Rolle. Das aus 1-Pyrrolidino-isobuten erhaltene Rohprodukt enthielt wesentlich weniger Vierring als das entsprechende Produkt aus 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1). Da der Basizitätsunterschied zwischen Pyrrolidin (p_k=11,27) und Piperidin (p_k=11,22) sehr gering ist, dürften für die Umlagerungstendenz räumliche Faktoren ausschlaggebend sein.

Um zu stabileren Cyclobutanon-Basen zu gelangen, gibt es im Prinzip zwei Methoden. Die eine beruht darauf, daß man Enamine mit möglichst schwach basischen Aminresten verwendet in der Hoffnung, daß die Cyclobutanon-Basen erst bei höherer Temperatur Umlagerung erleiden. Die zweite Methode wäre, die Wanderung eines Protons und damit die Umlagerung überhaupt zu unterbinden, indem man z.B. Alkylsubstituenten an Stelle der H-Atome einführt. Das läuft auf eine Anwendung von Aldo- bzw. Ketoketenen hinaus, wovon in den Teilen 2 und 3 die Rede sein soll. Zunächst wurde der erste Weg beschritten.

Der Basizitätssprung von Piperidin (p_k=11,22) zu Morpholin (p_k=8,36) gibt zu der Hoffnung Anlaß, daß β-Morpholino-cyclobutanone wenigstens teilweise isoliert werden können.

Bei der unter denselben Bedingungen wie früher durchgeführten Umsetzung zwischen 1-Morpholino-isobuten, Acetylchlorid und Triäthylamin wurde nachstehender Verlauf erwartet.

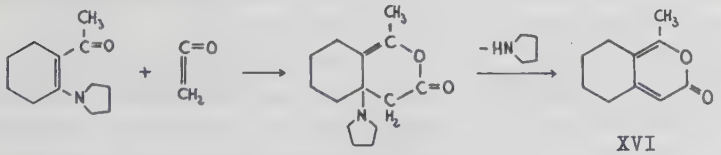


XIV XV

Mit der Umlagerung des Cyclobutanon-Derivats (XIV) in das vinyloge Amid (XV) war dabei zu rechnen.

Die Voraussage der erhöhten Stabilität dieses Vierrings bestätigte sich, denn im Rohprodukt war laut IR-Spektrum das Cyclobutanon in erheblicher Menge, sein Umlagerungsprodukt dagegen nur in Spuren enthalten. Außerdem traten die charakteristischen Banden des Diketens auf. Nach Hydrolyse des Rohprodukts wurde Isobutyraldehyd nachgewiesen. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß hier die Cycloaddition infolge der geringeren Reaktivität des Enamins gehemmt ist. Obwohl noch Enamin vorhanden ist, kommt bereits die Dimerisierung des Ketens als Konkurrenzreaktion zum Zuge. Es gelang, die Diketenbildung dadurch zu unterdrücken, daß man die Zutropfzeit des Acetylchlorids wesentlich verlängerte. Durch Vorlegen einer sehr konzentrierten Enaminlösung und Verdünnung der Ätherlösung des Säurechlorids hielt man die Ketenkonzentration während des ganzen Versuchs niedrig, die des Enamins dagegen hoch.

In geringer Menge wurde bei der Reaktion ein Nebenprodukt erhalten, das durch Vergleichssynthese als Morpholid der Essigsäure erkannt wurde. Die Bildung analoger Amide beobachtete man auch bei späteren Versuchen. Möglicherweise sind sie aus dem betreffenden Keten und einer Verunreinigung an sekundärem Amin entstanden. Erfahrungsgemäß lassen sich einfache tertiäre Enamine selbst durch mehrfache sorgfältige Destillation nur schwierig vom sekundären Amin befreien. Es ist aber auch denkbar, daß sekundäres Amin im Verlauf einer Nebenreaktion abgespalten wird. G.A. Berchtold [11] sowie G. Opitz und E. Tempel [92] konnten zeigen, daß sich vinyloge Carbonsäureamide mit Keten unter Ringschluß und Amin-Eliminierung zu α-Pyron-Derivaten umsetzen.



XVI

Verbindungen wie XVI absorbieren im IR bei 1740-1750 K. Derartige Banden wurden bei den vorliegenden Versuchen gelegentlich wahrgenommen.

Die Stabilität des 3-Morpholino-2,2-dimethyl-cyclobutanons (XIV) erlaubte eine Reinigung durch Trennung des Rohprodukts in saure und basische Anteile. Bei Destillationsversuchen konnte mehr als die Hälfte des Cyclobutanons überdestilliert werden, während der Rest aus dem höhersiedenden vinylogen Amid bestand, dessen Struktur analog zur Pyrrolidin-Verbindung (s. Seite 17) durch Vergleichssynthese gesichert wurde. Das destillierte Vierring-Keton bildete farblose Kristalle, doch lieferte die Analyse der immerhin ziemlich zersetzlichen Substanz keine exakten Werte. Das IR-Spektrum zeigte die >C=O-Bande bei 1775 K (in KBr).

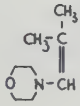
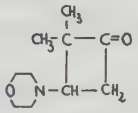
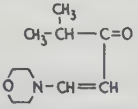
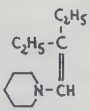
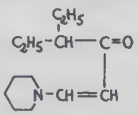
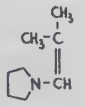
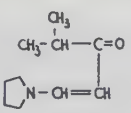
Das Hydrochlorid der Cyclobutanon-Base ist stabiler. Infolge der Besetzung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom leistet es der Umlagerung Widerstand. Die Carbonyl-Bande liegt hier bei 1790 K (vgl. Abb. 2, Seite 114).

Für eine weitere Umsetzung mit Acetylchlorid wurde noch das 1-N-Methylanilino-isobuten gewählt. Man tropfte das Säurechlorid im Verlauf von 10 Stunden zu, um die Diketenbildung möglichst zu verhindern. Trotzdem wurde Diketen im Rohprodukt gefunden, während die Bildung von Dehydracetsäure auch hier ausblieb. Als einzige weitere Verbindung konnte N-Acetyl-N-methylanilin isoliert werden, das aber wegen der Anwesenheit von sekundärem Amin im Enamin von vornherein erwartet werden mußte. Eine Cyclobutanon-Bande war im IR-Spektrum nicht eindeutig festzustellen. Die Cycloaddition hatte höchstens zu einigen Prozent stattgefunden.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die Cycloaddition zwischen Enaminen und in situ gebildetem Keten zum Teil in guten Ausbeuten gelingt. Die Reaktionen verlaufen analog mit gasförmigem Keten [71,111]. Die Cyclisierung erfolgt am leichtesten mit Enaminen aus Pyrrolidin und Piperidin, bei denen die Polarität der >C=C<-Doppelbindung am stärksten ausgeprägt ist. Bei Enaminen aus dem nur schwach basischen N-Methylanilin dürfte die Grenze der Reaktion überschritten sein.

Alle Vierring-Ketone neigen mehr oder weniger zu einer Umlagerung, die zu vinylogen Carbonsäureamiden führt. Bildung und Umlagerung der Cyclobutanone stehen in engem Zusammenhang. Je leichter die Cycloaddition eintritt, desto leichter erfolgt auch die Umlagerung. Die Natur des Aminrestes ist maßgebend für beide Reaktionen. Das Optimum im Widerstreit von Cyclisierung und Ringaufspaltung liegt bisher bei den Morpholin-Enaminen.

Tabelle 1: Umsetzungen von Enaminen mit in situ erzeugtem Keten

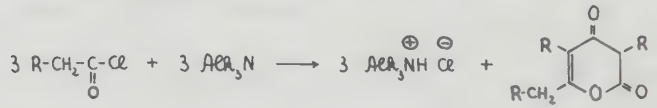
Enamin	Reaktionsprodukt	Ausbeute % d.Th.	Schmp.	Sdp. /Torr	IR-Spektrum	UV-Spektrum (in Hexan)
		30	40 - 41°	83 - 84° /0,4	1775 K	219 mμ ε = 500
		52 im Gemisch mit Vierring	—	120 - 124° /0,2	1560 - 1580 K 1610 K 1655 K	289 mμ ε = 23000
		58	—	119 - 124° /0,01	1550 - 1570 K 1605 K 1655 K	295 mμ ε = 25100
		68	65 - 66°	105 - 108° /0,01	1570 K 1610 K 1650 K	295 mμ ε = 28100

2. Umsetzungen von Enaminen mit monosubstituierten Acetylchloriden in Gegenwart von Triäthylamin

Während Keten selbst und Ketoketene wie Diphenylketen oder Dimethylketen immerhin so stabil sind, daß man sie in monomerer Form fassen kann, ist dies bei Aldoketenen meist nicht der Fall. Sollten die nach der Säurechlorid/Triäthylamin-Methode in situ gebildeten Aldoketene mit Enaminen die Cycloaddition eingehen, dann findet die Reaktion hier zweifellos ihre interessanteste Anwendung. Man ist dann in der Lage, instabile oder gar unbekannte Aldoketene nachzuweisen.

Monomere Aldoketene sind im allgemeinen so instabil, daß sie rasch mit sich selbst zu dimeren, trimeren und polymeren Verbindungen weiterreagieren. Schon die Dimerisierung verläuft nicht einsinnig. Sie führt zu verschiedenen Dimeren, wie schon H. Staudinger [83] erkannte.

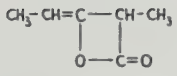
E. Wedekind und Mitarbeiter [101,102] stellten die Bildung von trimeren Verbindungen mit Dihydropyronon-Struktur fest.



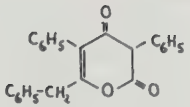
Daneben beobachteten sie das Auftreten von Säuren und Säureanhydriden, verursacht durch Zutritt von Wasser zu noch vorhandenem monomerem Aldoketen bei der Aufarbeitung.

Trimere Aldoketene von anderer Konstitution haben E. Enk und H. Spes [25] dargestellt. In dieser Arbeit wird auch Näheres über die Struktur der verschiedenen Dimeren und Trimeren angegeben.

Für spektroskopische Vergleiche war die Synthese des dimeren Methylketens (XVII) [76], das in der Struktur dem Diketen entspricht, und des 3,5-Diphenyl-6-benzyl-dihydropyronons (XVIII) [102] von Nutzen.

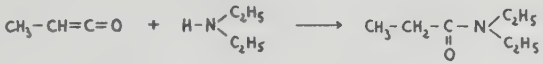


XVII



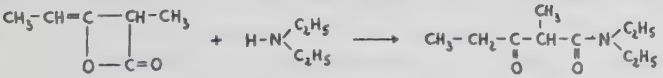
XVIII

Ein Vorversuch unter den gewohnten Bedingungen über die Einwirkung von Propionylchlorid auf Triäthylamin ohne Zusatz von Enamin sollte Aufschluß bringen über die Bildung solcher dimerer und trimerer Verbindungen. Bei diesem und mehreren folgenden Experimenten wurde vor der Aufarbeitung eine ausreichende Menge Diäthylamin zugetropft, um noch vorhandenes monomeres Aldoketen unter Bildung des Amids abzufangen und so dessen störende Autoxydation auszuschalten. Dadurch wurde auch die Entstehung von Säuren und Anhydriden vermieden, was insofern vorteilhaft war, als letztere im IR-Spektrum bei etwa 1800 K eine Bande zeigen und damit das Erkennen des Vierring-Ketons erschweren.



XIX

Das dimere Methylketen XVII reagiert ebenfalls mit Diäthylamin, wobei sich das α-acylierte Amid XX bildet, das aus dem authentischen Dimeren dargestellt wurde.

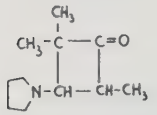


XX

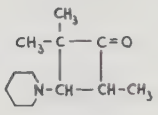
Beide Amide, XIX und dessen Acylierungsprodukt XX, wurden gefunden. Damit war die Anwesenheit von monomerem und dimerem Methylketen vor der Zugabe des Diäthylamins nachgewiesen. Bei einigen der folgenden Reaktionen erkannte man die analogen Verbindungen im IR-Spektrum. Dagegen fand man in keinem Fall mit Sicherheit eine Verbindung mit Dihydropyronon-Struktur.

Das Hauptaugenmerk bei den Umsetzungen von Enaminen mit monosubstituierten Acetylchloriden wurde auf die angestrebte Cycloaddition gerichtet. Die Versuchstechnik war im wesentlichen dieselbe, wie sie im Teil 1 beschrieben wurde. Man achtete vor allem auf langsames Zutropfen des Säurechlorids, um Nebenreaktionen der reaktiven Aldoketene zu unterdrücken. Ferner wurde stets mit einem sehr großen Überschuß von Triäthylamin gearbeitet, denn es hatte sich in einem Versuch gezeigt, daß das β-Amino-cyclobutanon selbst als Säurefänger wirkte und als Hydrochlorid im Salzniederschlag auftrat. Das Rohprodukt wurde in den meisten Fällen in neutrale und basische Anteile getrennt. Die sauren Extrakte, die vor allem die Amide enthielten, wurden nicht näher untersucht.

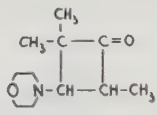
Bei den Reaktionen von 1-Pyrrolidino-, 1-Piperidino- und 1-Morpholino-isobuten mit Propionylchlorid/Triäthylamin ergab sich, daß die Bildung der Cyclobutanon-Basen XXI, XXII und XXIII in beträchtlicher Ausbeute stattgefunden hatte.



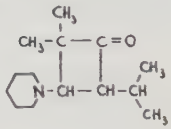
XXI



XXII



XXIII



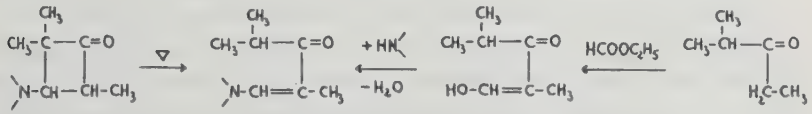
XXIV

Lediglich im Rohprodukt des Versuchs mit 1-Pyrrolidino-isobuten war in größerer Menge vinyloges Amid als Umlagerungsprodukt festzustellen. 3-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXI), die labilste der drei Verbindungen, lagerte sich auch bei der Destillationstemperatur fast quantitativ um, während XXII und besonders XXIII überraschenderweise zum größten Teil unverändert überdestilliert werden konnten.

Eine quantitative Umlagerung der drei Vierring-Ketone, die auch zur Bestimmung der Ausbeuten Verwendung fand, wurde in Erwärmungsversuchen erreicht. Bereits bei einstündigem Erwärmen auf 50° wurde XXI deutlich umgelagert. Bei weiterem Erwärmen auf 75° war nach einer Stunde die Cyclobutanon-Bande im IR-Spektrum verschwunden. Die Piperidin-Verbindung XXII

hielt zu einem kleinen Teil das Erhitzen auf 85° aus, lagerte sich aber bei 100° innerhalb einer Stunde völlig um. Die vollständige Ringspaltung von XXIII war erst bei 115° zu erreichen.

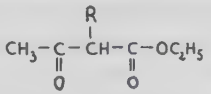
Die Konstitution der Umlagerungsprodukte konnte auch in diesen Fällen durch Vergleichssynthese bewiesen werden [6,8]. Äthyl-isopropylketon wurde mit Ameisensäureäthylester in das Hydroxymethylenketon XXV übergeführt, dessen Natriumsalz mit den Aminhydrochloriden die Vergleichssubstanzen lieferte.



XXV

Die vinylogen Amide fallen bei der Destillation stets als gelb bis orange gefärbte Öle an. Sie sind schwierig in ganz reinem Zustand zu erhalten.

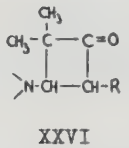
Die Abstufung der Umlagerungstendenz hinsichtlich des Aminrestes ist bei den in 4-Stellung methylierten Cyclobutanon-Basen dieselbe wie bei den aus Keten erhaltenen Vierring-Ketonen, doch erfolgt die Ringspaltung hier allgemein schwieriger. Legt man den auf Seite 17/18 diskutierten Umlagerungsmechanismus zugrunde, dann läßt sich dieser Befund auf eine bereits bekannte Tatsache zurückführen. Es wurde davon gesprochen, daß die Wanderung des Protons möglicherweise über die Enolform verläuft. J.B. Conant und A.F. Thompson [15] stellten fest, daß der Enolgehalt von Acetessigestern



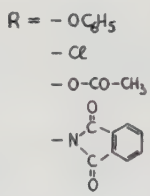
abnimmt, wenn in 2-Stellung ein Alkylrest (R) eingeführt wird. Der Alkylrest erhöht erstens den prototropen Arbeitsaufwand; zweitens stört der Substituent die Konjugation und damit den elektromeren Effekt. Beides wirkt sich in einer Herabsetzung der Enolisierungstendenz aus. Besonders gering

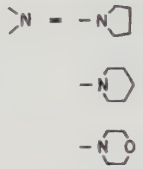
ist der Enolgehalt einer Lösung von 2-Isopropyl-acetessigester in Hexan. Das deckt sich mit der Beobachtung, daß sich das aus 1-Piperidino-isobuten und Isovaleriansäurechlorid/Triäthylamin gewonnene 3-Piperidino-2,2-dimethyl-4-isopropyl-cyclobutanon (XXIV, Seite 24) praktisch ohne Umlagerung destillieren ließ.

Interessanter als Aldoketene mit Alkylresten sind solche, die Substituenten mit Heteroatomen tragen. Es wurde versucht, Cycloadditionen zwischen Enaminen und in situ erzeugten Ketenen wie Phenoxyketen, Chlorketen, Acetoxyketen und Phthalimidoketen zu erreichen. Diese Aldoketene sind bisher unbekannt. Sie sind offenbar sehr reaktiv und bilden meist in guten Ausbeuten mit den Enaminen kristalline Cyclobutanon-Basen (XXVI), die durch Umkristallisation gereinigt werden können.



XXVI



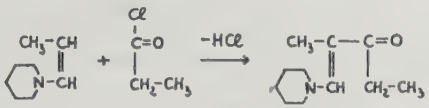


Umlagerungsprodukte der Vierringe treten beim Aufbewahren bei Raumtemperatur nicht auf; allerdings scheint sich das 3-Piperidino-4-acetoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon (XXVI, $\rangle N$ = Piperidin, R = $-O-CO-CH_3$) ziemlich rasch zu zersetzen. Im IR-Spektrum liegt die Carbonyl-Bande im Bereich von 1770-1795 K (vgl. Abb. 3, Seite 114; Abb. 4, Seite 115).

Bemerkenswert ist, daß man bei keiner Reaktion das Entstehen von verschiedenen Stereoisomeren beobachtete, obwohl die Verbindungen XXVI zwei asymmetrische C-Atome besitzen. Dagegen wurden bei der Synthese von β-Amino-trimethylensulfonen aus tertiären Enaminen und aliphatischen Sulfochloriden in Gegenwart von Triäthylamin mehrfach Stereoisomerengemische erhalten und getrennt [77].

Im Anschluß an diese Versuche interessierte das Verhalten von Enaminen aus geradkettigen Aldehyden gegenüber Propionylchlorid/Triäthylamin. (Entsprechende Versuche mit Keten führte

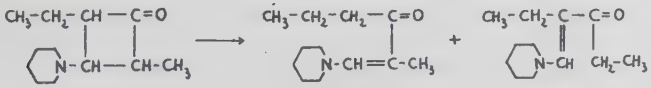
F. Zimmermann [71,111] durch). In Analogie zu den Adolphschen Befunden [1] sollte 1-Piperidino-propen-(1) durch Propionylchlorid bzw. Methylketen acyliert werden:



XXVII

Überraschenderweise stellte sich heraus, daß auch hier Cycloaddition eintritt. Das IR-Spektrum des bei 0° erhaltenen Rohprodukts zeigte neben intensiven Banden des vinylogen Amids eine starke Cyclobutanon-Bande. Das vinyloge Amid XXVII kann nach obiger Reaktionsgleichung durch direkte Acylierung oder durch Umlagerung des Vierrings entstanden sein. Möglicherweise werden beide Wege beschritten. Nach der Destillation konnte nur noch vinyloges Amid und kein Vierring mehr erhalten werden. Die Konstitution von XXVII wurde durch Ozonolyse sichergestellt, wobei man Pentandion-(2,3) als Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon isolierte.

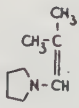
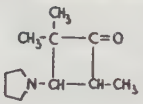
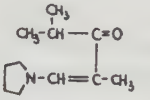
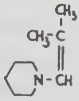
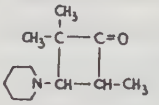
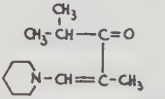
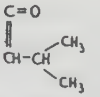
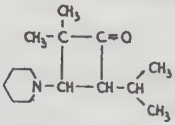
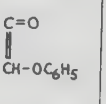
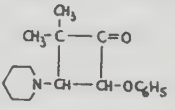
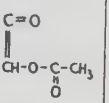
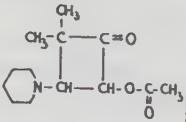
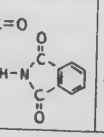
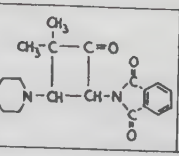
1-Piperidino-buten-(1) reagierte mit Propionylchlorid und Triäthylamin bei tiefer Temperatur analog. Das Rohprodukt enthielt die labile Cyclobutanon-Base, die sich bei der Destillation und auch bereits bei der sauer/basischen Trennung umlagerte. Während bei der Umsetzung mit 1-Piperidino-propen-(1) nur ein Umlagerungsprodukt gebildet werden konnte, war hier mit zwei isomeren vinylogen Amiden zu rechnen.

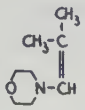
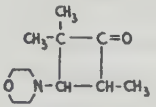
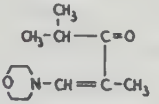
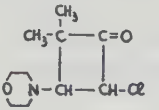
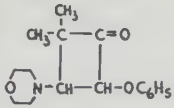
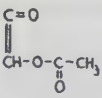
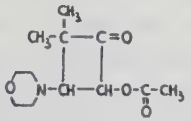
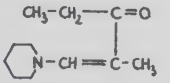
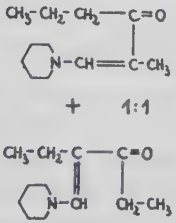


XXVIII XXIX

Produkt XXIX wäre identisch mit dem durch direkte Acylierung entstandenen. Die Destillation ergab ein orangegelbes Öl, das zur Hälfte im Eisschrank kristallisierte. Ozon-Spaltung des Festprodukts lieferte Hexandion-(3,4), so daß die Struktur XXIX gesichert erscheint. Dem flüssigen Anteil des Destillationsgemisches dürfte somit Formel XXVIII zukommen.

Tabelle 2: Umsetzungen von Enaminen mit in situ erzeugten Aldoketenen

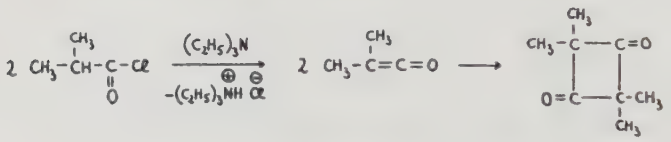
Enamin	Keten	Reaktionsprodukt	Ausb. %d.Th.	Schmp.	Sdp. /Torr	IR-Spektrum
			2 isoliert	—	77-79° /2	1770 K (>C=O)
			70	—	120-124° /2	1570 - 1600 K 1625 K
			≈ 50 isoliert	—	68-72° /1	1775 K (>C=O)
			58	—	114-118° /1	1580 - 1600 K 1625 K
			44	—	72-75° /1	1770 K (>C=O)
			77	82-83°	—	1770 K (>C=O)
			77	55-56°	—	1745 K (Ester) 1785 K (>C=O)
			90	146-147°	—	1710 K 1755 K (Phthalimid) 1790 K (>C=O)

Enamin	Keten	Reaktionsprodukt	Ausb. % d.Th.	Schmp.	Sdp. /Torr	IR-Spektrum
			52	38-39°	84-86° /2	1775 K (>C=O)
			54	—	126-129° /1	1580 - 1605 K 1625 K
			30	80-81°	—	1795 K (>C=O)
			54	112-113°	—	1780 K (>C=O)
			≈ 60	95-96°	—	1740 K (Ester) 1775 K (>C=O)
			54	48-49°	108-110° /0,1	1585 K 1625 K
			56	— 43-45°	111-113° /0,1	1570 - 1590 K 1625 K 1580 K 1625 K

3. Umsetzungen von Enaminen mit disubstituierten Acetylchloriden in Gegenwart von Triäthylamin

Ketoketene sind zwar wesentlich besser zu handhaben als Aldoketene, doch ist ihre Darstellung meist an die Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßnahmen gebunden. Man darf deshalb sagen, daß die Säurechlorid/Triäthylamin-Methode auch hier den Vorteil der viel rascheren und einfacheren Arbeitsweise mit sich bringen würde, wenn die Darstellung der Vierring-Ketone mit Enaminen auf diese Weise gelänge.

Bei der Reaktion von Isobutyrylchlorid mit Triäthylamin wird Dimethylketen in Freiheit gesetzt. E. Wedekind und W. Weisswange [103] konnten als Folgeprodukt dessen Dimeres, das 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) fassen.

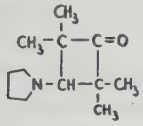


Daneben erhielten sie als definierte Produkte Isobuttersäure und deren Anhydrid, die aus monomerem Dimethylketen mit Wasser bei der Aufarbeitung entstanden sein mußten. Eine verbesserte Methode, nach der das cyclische Dion als Vergleichspräparat synthetisiert wurde, stammt von L. Miller und J. Johnson [60]. Im IR-Spektrum (in KBr) zeigt das Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) wider Erwarten keine scharfe Bande um 1770-1800 K, sondern eine ziemlich breite Absorption mit einer relativ kräftigen Bande bei 1745 K und einer etwas schwächeren bei 1715 K. Das dimere Ketoketen stört also das Erkennen der Cyclobutanon-Basen im IR-Spektrum nicht.

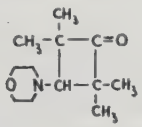
Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) wurde bei den Experimenten mit Enaminen und Isobutyrylchlorid gelegentlich als Nebenprodukt beobachtet. Dagegen erfolgt die Dimerisierung der homologen Ketoketene offenbar schwieriger. Die Umsetzung von Diäthylacetylchlorid mit Triäthylamin lieferte bei 20° kein

Tetraäthyl-cyclobutandion-(1,3). Nach Zugabe von Diäthylamin erhielt man als einziges Reaktionsprodukt Diäthylessigsäure-diäthylamid, $(C_2H_5)_2CH\text{-}CO\text{-}N(C_2H_5)_2$.

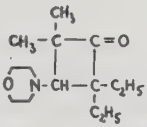
Tropfte man zu der ätherischen Lösung von 1-Pyrrolidino-isobuten und Triäthylamin bei Raumtemperatur Isobutyrylchlorid, so trat die erwartete Cyclisierung zum 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) ein. Analog gelang die Cycloaddition von in situ gebildetem Dimethylketen und Diäthylketen an 1-Morpholino-isobuten zu XXXI und XXXII, wenn auch in schlechter Ausbeute.



XXX



XXXI



XXXII

Die Verbindungen ließen sich ohne weiteres destillieren. Ringöffnung konnte bei diesen nicht-enolisierbaren Cyclobutanon-Basen, die keine Möglichkeit zur Umlagerung in ein vinyloges Carbonsäureamid haben, nicht beobachtet werden.

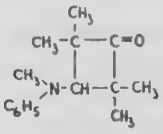
Die Schwierigkeit lag in der Generierung der Ketoketene. Triäthylamin entzieht Acetylchloriden mit zwei Alkylresten bedeutend langsamer Chlorwasserstoff als den monosubstituierten. Selbst nach sehr langen Reaktionszeiten konnte unter den üblichen Bedingungen keine quantitative Ausbeute an Triäthylamin-hydrochlorid erhalten werden. Eine wesentliche Verbesserung wurde durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur erzielt. Dies war möglich, weil die Cyclobutanon-Basen thermisch stabil sind. Man wählte als Lösungsmittel Benzol und tropfte das Säurechlorid bei etwa 60° zu. Anschließend wurde noch ca. 15-20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Auf diese Weise gelang eine nahezu quantitative Abscheidung von Triäthylamin-hydrochlorid. Von einer Zugabe von Diäthylamin zur Zerstörung des überschüssigen monomeren Ketens am Ende der Reaktion wurde abgesehen, weil dadurch die Kontrolle über die Generierung der Ketoketene unmöglich wird. Diäthylamin bildet mit noch vor-

handenem Säurechlorid das Amid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, der vom Triäthylamin eingefangen wird. Die so erhöhte Ausbeute an Triäthylamin-hydrochlorid täuscht eine zu hohe Ketenbildung vor.

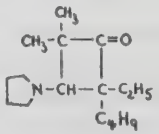
Gelegentlich wurden IR-spektroskopisch geringe Mengen von Amiden beobachtet, die aus Säurechlorid bzw. Keten und im Enamin enthaltenem sekundärem Amin entstanden sein dürften (vgl. Seite 19). Infolge ihrer Wasserlöslichkeit gelangten sie manchmal bei der Aufarbeitung in den Basenextrakt, wo sie durch Destillation vom Vierring-Keton kaum abzutrennen waren.

Nach der geschilderten Arbeitsweise war die Cycloaddition von Ketoketenen an β-disubstituierte Enamine zum Teil in wesentlich besseren Ausbeuten möglich. Beispielsweise wurde in siedendem Benzol 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) in 76-proz. Ausbeute erhalten, während bei der Reaktion in Äther nur 56 % entstanden. Die Ausbeute an Vierring-Keton XXXI aus 1-Morpholino-isobuten und Isobutyrylchlorid/Triäthylamin konnte entsprechend von 27 % auf 57 % gesteigert werden.

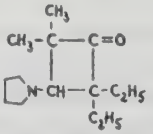
Die Ausbeuten liegen bei den reaktiven Pyrrolidin-Enaminen und 1-Hexamethylenimino-isobuten am höchsten. Die trägeren Morpholin-Enamine gehen erwartungsgemäß die Cycloaddition weniger leicht ein. Wird zudem ein Ketoketen mit voluminösen Resten wie Diäthylketen verwendet, so sinkt die Ausbeute an XXXII offenbar aus sterischen Gründen unter 30 %. Die Cycloaddition bleibt fast ganz aus bei Enaminen aus dem schwach basischen N-Methylanilin. Die Vierring-Base XXXIII aus 1-N-Methylanilino-isobuten und Dimethylketen konnte nur IR-spektroskopisch nachgewiesen werden.



XXXIII



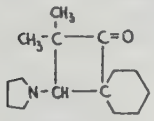
XXXIV



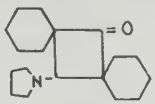
XXXV

Mit dem reaktionsfähigen 1-Pyrrolidino-isobuten tritt selbst das sterisch ungünstige Äthyl-butylketen in guter Ausbeute zu XXXIV zusammen. Diäthylketen reagiert hier ebenso gut zu XXXV wie Dimethylketen zu XXX. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß die konkurrierende Dimerisierung zum cyclischen Dion beim Dimethylketen deutlich ausgeprägt, beim Diäthylketen aber selbst bei 80° noch unbedeutend ist [84].

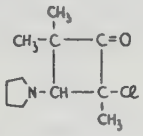
Das aus Cyclohexancarbonsäurechlorid erzeugte Pentamethylenketen liefert mit 1-Pyrrolidino-isobuten in glatter Reaktion die Spiro-Verbindung XXXVI. Bei Verwendung von Pyrrolidinomethylen-cyclohexan als Enamin entsteht in 74-proz. Ausbeute die Base XXXVII mit zwei Spirozentren.



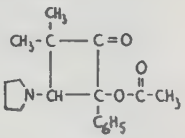
XXXVI



XXXVII



XXXVIII



XXXIX

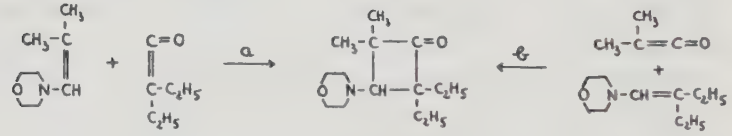
Wie bei den Umsetzungen mit Aldoketenen ist es auch hier gelungen, die Cycloaddition auf Ketene mit Heteroatomen auszudehnen. Chlor-methylketen und Acetoxy-phenylketen, dargestellt aus α-Chlor-propionsäurechlorid bzw. O-Acetyl-mandelsäurechlorid und Triäthylamin, bildeten mit 1-Pyrrolidino-isobuten die Vierring-Basen XXXVIII und XXXIX. Beide Ketene wurden offenbar leichter als Dialkylketene bei Raumtemperatur aus den Säurechloriden in Freiheit gesetzt.

Eigenartigerweise versagte die Cycloaddition bei in situ erzeugten Diaryl- und Alkyl-arylketenen. Obwohl bei der in Gegenwart von Triäthylamin durchgeführten Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Diphenylacetylchlorid und mit α-Phenyl-buttersäurechlorid Triäthylamin-hydrochlorid ausfiel, war IR-spektroskopisch die Bildung der erwarteten Cycloadditionsprodukte nicht nachzuweisen.

Die Cyclobutanon-Basen aus Enaminen und Ketoketenen sind farblose, größtenteils kristalline, in organischen Lösungs-

mitteln sehr leicht lösliche Substanzen mit meist niedrigen Schmelzpunkten. Das flüssige 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4-äthyl-4-butyl-cyclobutanon (XXXIV) besteht vielleicht wegen seiner zwei asymmetrischen C-Atome aus einem Isomerengemisch. Beim Stehen färben sich die meisten Verbindungen allmählich gelb. Die Carbonyl-Bande im IR-Spektrum liegt bei 1750-1780 K (vgl. Abb. 5 und 6, Seite 115). Salzbildung mit HCl verschiebt die >C=O-Bande sowohl bei enolisierbaren als auch bei nicht-enolisierbaren Cyclobutanon-Basen hypsochrom um 5-15 K.

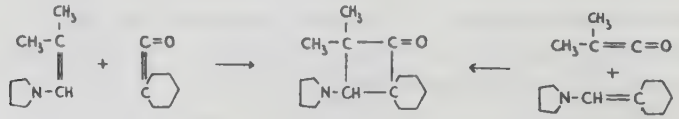
Von besonderem Interesse waren Experimente zur Sicherung der Konstitution der Cycloadditionsprodukte. Durch geeignete Wahl von Enamin und Keten ist es möglich, dieselbe Cyclobutanon-Base auf zwei verschiedenen Wegen zu erhalten. Zwei mit Ketoketenen einfach durchführbare Synthesen "über Kreuz" sind im folgenden formuliert.



XXXII

Das nach Weg a aus 1-Morpholino-isobuten und Diäthylacetylchlorid/Triäthylamin dargestellte 3-Morpholino-2,2-dimethyl-4,4-diäthyl-cyclobutanon (XXXII) konnte auch aus 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1) und Isobutyrylchlorid/Triäthylamin nach Weg b synthetisiert werden. Die IR-Spektren der beiden Produkte waren identisch; der Misch-Schmelzpunkt zeigte keine Depression.

Bessere Ausbeuten lieferten die zu 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4,4-pentamethylen-cyclobutanon (XXXVI) führenden "Kreuzversuche".

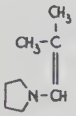
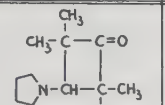
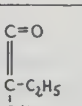
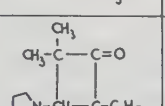
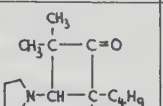
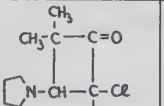
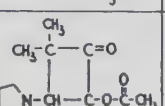


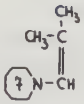
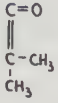
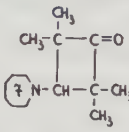
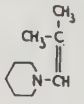
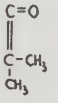
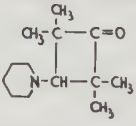
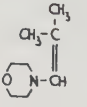
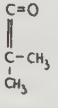
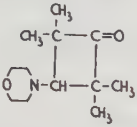
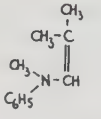
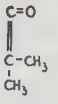
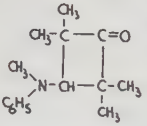
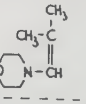
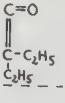
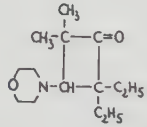
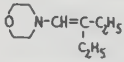
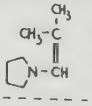
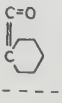
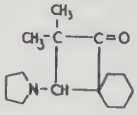
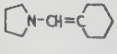
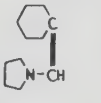
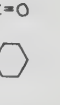
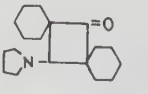
XXXVI

Auch hier stimmten die aus 1-Pyrrolidino-isobuten und Pentamethylenketen einerseits sowie aus Pyrrolidinomethylencyclohexan und Dimethylketen andererseits gewonnenen Verbindungen in allen Eigenschaften überein.

Im Verein mit den analytischen und spektroskopischen Befunden werden durch diese Versuche alle anderen Strukturen ausgeschlossen. Insbesondere scheidet die isomere α-Aminocyclobutanon-Struktur, die dem vermutlich polaren Cycloadditionsmechanismus widersprechen würde, aus. "Kreuzversuche" würden bei dieser Konstitution verschiedene Produkte ergeben. Die Polarität der Reaktionspartner bestimmt also die Richtung der Cycloaddition.

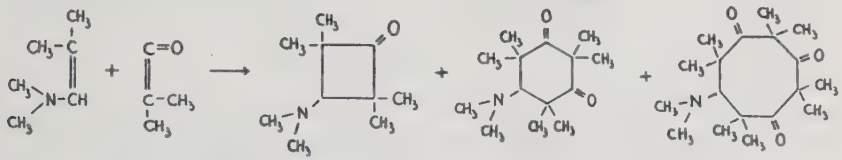
Tabelle 3: Umsetzungen von Enaminen mit in situ erzeugten Ketoketenen

Enamin	Keten	Cyclobutanon-Base	Ausbeute %d.Th.	Schmp.	Sdp. /Torr	>C=O-Bande im IR
			76 (in Äther 56)	54-55°	69-71° /0,05 96-100° /10	1770 K
			78	≈ 25°	84-87° /0,2	1770 K
			70	—	100-102° /0,2	1770 K
			72	74,5-76,5°	59-64° /0,01	1780 K
			58	127-128°	—	1745 K (Ester) 1780 K

Enamin	Keten	Cyclobutanon-Base	Ausbeute %d.Th.	Schmp.	Sdp. /Torr	>C=O-Bande im IR
			78	—	87-90° /0,3	1770 K
			73	≈ 20°	67-69° /0,2 110-112° /10	1770 K
			57 (in Äther 27)	57-58°	88-91° /0,3	1770 K
			≈ 2	—	95-102° /0,3	1775 K
			26 (in Äther 6)	39-40°	91-93° /0,1	1765 K
			21 (in Äther 7,5)			
			72	70-71°	88-90° /0,03	1760 K
			81			
			74	115-117°	134-138° /0,05	1750 K

Die geschilderten Cycloadditionen von Enaminen mit Keten, Aldoketenen und Ketoketenen sind zum Teil publiziert worden [65,68,69]. Gegen Ende der eigenen Untersuchungen sind von amerikanischer Seite Arbeiten bekanntgeworden, die sich mit ähnlichen Reaktionen beschäftigen. R.H. Hasek und J.C. Martin [35,37] sowie G.A. Berchtold und Mitarbeiter [11] führten Cycloadditionen von tertiären Enaminen mit gasförmigem Keten bzw. mit in Substanz eingesetzten Dialkylketenen durch. Einige der von ihnen dargestellten Vierring-Ketone sind auch in der vorliegenden Arbeit enthalten. Die Eigenschaften stimmen mit den beschriebenen überein.

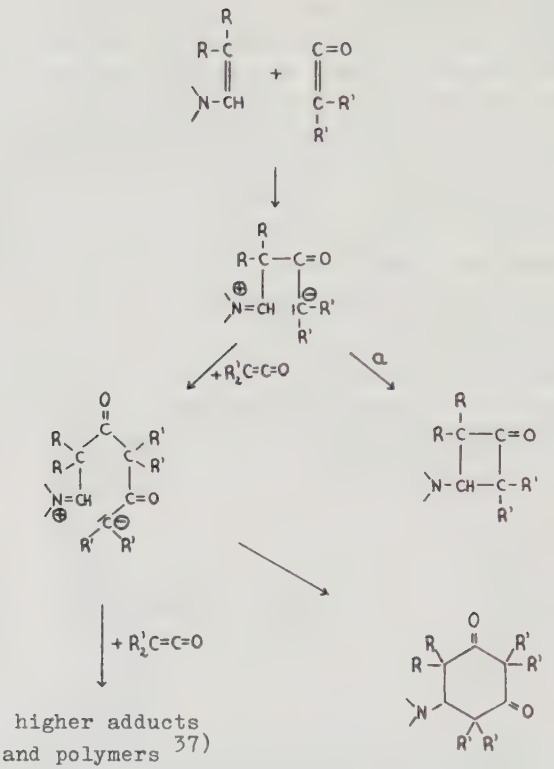
Bemerkenswert ist die Beobachtung von Hasek und Martin [37] daß Ketoketene mit Enaminen in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril neben Cyclobutanon-Basen Verbindungen liefern, in denen das Molverhältnis Keten zu Enamin 2:1 und sogar 3:1 beträgt.



XL XLI

Die Konstitution der Cyclohexandion-Base XL wurde bewiesen, die Achtring-Struktur für Verbindung XLI wird vermutet. Mit Keten erhielten die Autoren niemals 2:1- oder 3:1-Addukte. Bei Verwendung von weniger polaren Lösungsmitteln trat auch mit Ketoketenen ausschließlich Vierringbildung ein.

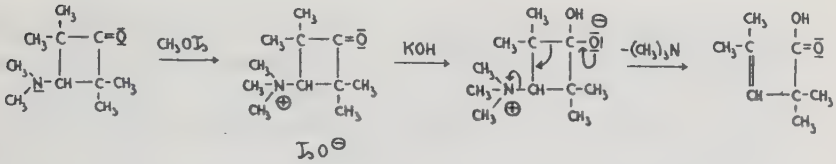
Hasek und Martin diskutieren, daß der Ringschluß zum Cyclobutanon-Derivat nicht synchron verläuft, sondern mit dem elektrophilen Angriff des Ketens am β-C-Atom des Enamins beginnt. Offenbar fördert das polare Lösungsmittel die Anlagerung eines weiteren Keten-Moleküls, bevor der Vierring nach Weg a "einschnappt".



Schritt a ist auch in polaren Solventien irreversibel, denn nach F. Zimmermann [111] wird 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon in siedendem Acetonitril durch Isobutyrylchlorid/Triäthylamin nicht verändert.

B. Reaktionen der aus tertiären Enaminen und Ketenen dargestellten Cyclobutanon-Basen

Die Reaktionen, die sich mit den Derivaten des 3-Aminocyclobutanons durchführen lassen, sind vielfältig. Die thermische Umlagerung der enolisierbaren Vierring-Basen wurde bereits besprochen. Eine Reaktion, die ebenfalls in einer Ringspaltung endet, nutzten R.H. Hasek und J.C. Martin [37] zum Konstitutionsbeweis. Das Vierring-Keton aus 1-Dimethylaminoisobuten und Dimethylketen wurde quaterniert und anschließend durch Alkali-Behandlung unter Abspaltung von tertiärem Amin in eine ungesättigte Carbonsäure übergeführt.

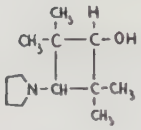


Neben Ringsprengungsreaktionen sind vor allem die zahlreichen Umsetzungen interessant, die sich an der Carbonylfunktion abspielen können. Zwei typische Reaktionen dieser Art wurden untersucht. Erstens sollte versucht werden, die Cyclobutanone durch Reduktion in die Alkohole überzuführen; zum zweiten war es die Aufgabe, die Vierring-Ketone mit verschiedenen Grignard-Reagentien umzusetzen. Als Produkte wurden sekundäre bzw. tertiäre Cyclobutanole erwartet, die sich infolge der Erniedrigung der Ringspannung durch die Überführung des trigonalen Carbonyl-C-Atoms in ein tetraedrisches besonders leicht bilden sollten.

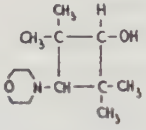
Um unerwünschten Nebenreaktionen vorzubeugen, verzichtete man auf die Anwendung der umlagerungsfähigen Vierring-Ketone und setzte ausschließlich die aus β-disubstituierten Enaminen und Ketoketenen entstandenen nicht-enolisierbaren Cyclobutanone ein.

1. Reduktion der Cyclobutanon-Basen

Die Reduktion von 3-Pyrrolidino- bzw. 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther führte in hohen Ausbeuten zu den kristallinen Cyclobutanolen XLII und XLIII.



XLII



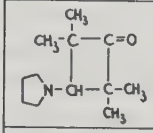
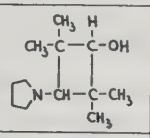
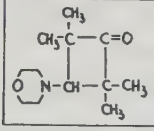
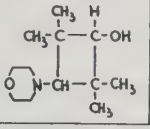
XLIII

Die β-Amino-cyclobutanole zeigen im IR-Spektrum eine kräftige OH-Bande bei 3300-3400 K. Die Analysenwerte stimmen sehr gut mit den berechneten überein. Gegen Säuren und Alkalien sind die Basen ziemlich stabil. XLII wurde bei zweistündigem Erhitzen auf 70° weder von 2 n HCl noch von 2 n NaOH verändert.

Analoge Reduktionen der Vierring-Ketone führten R.H. Hasek und J.C. Martin [37] mit $LiAlH_4$, $NaBH_4$ und katalytisch erregtem Wasserstoff durch. Besonders bei der katalytischen Hydrierung entstand ein Gemisch von cis- und trans-Vierring-Alkohol, während mit Hilfe von $LiAlH_4$ in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen zumindest eine starke Anreicherung an einem Isomeren erhalten wurde. 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLIII) wird auch in der genannten Arbeit erwähnt. Der angegebene Schmelzpunkt von 100,5-103° entspricht dem hier gefundenen (100-103°).

Nach Hasek und Martin bietet die Reduktion eine Möglichkeit, instabile Cyclobutanon-Basen abzufangen. Man führt die Cycloaddition unter möglichst milden Bedingungen durch und gibt bereits zum Rohprodukt $LiAlH_4$, wodurch die labilen Vierring-Ketone in die beständigen Vierring-Alkohole umgewandelt werden, bevor sie sich in das vinyloge Carbonsäureamid umlagern.

Tabelle 4: Umsetzungen von Cyclobutanon-Basen mit $LiAlH_4$

Cyclobutanon-Base	Reduktions-produkt	Ausbeute % d.Th.	Schmp.	OH-Bande im IR
		94	76-78°	3300 K
		96	100,5-103°	3420 K

2. Grignard-Reaktion der Cyclobutanon-Basen

Im Gegensatz zur glatten Reduktion der β-Amino-cyclobutanone mit Lithiumalanat zu β-Amino-cyclobutanolen verlief die Grignard-Reaktion komplizierter.

Die Durchführung der Versuche war im wesentlichen die folgende. Man tropfte das Vierring-Keton zu der in üblicher Weise aus Magnesiumspänen und der ätherischen Lösung des Halogenids ohne Zusatz von Jod hergestellten Grignard-Lösung. Nach anschließendem mehrstündigem Erhitzen wurden die Magnesium-Komplexe mittels Ammoniumchlorid-Lösung oder Salzsäure zerlegt. Dann erfolgte Trennung in neutrale und basische Anteile.

Setzte man in dieser Weise 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid um und arbeitete man das Reaktionsgemisch durch Zugabe von wäßriger NH_4Cl-Lösung auf, so trat ein intensiver campherartiger Geruch auf. Durch Ausschütteln mit Salzsäure wurden basische Produkte abgetrennt. Die Ätherlösung lieferte bei der Destillation eine durchdringend riechende farblose Flüssigkeit, die durch Ver-

gleich der IR-Spektren sowie durch Misch-Schmelzpunkt des 2,4-Dinitrophenylhydrazons als Diisopropylketon identifiziert wurde. Es fiel in einer Ausbeute von 22 % an und mußte durch irgendeine Spaltungsreaktion entstanden sein.

Um ein eventuell durch Spaltung gebildetes niedrigsiedendes Amin isolieren zu können, wurde der Basenextrakt bei Normaldruck destilliert. Neben Pyrrolidin, das über sein Pikrat charakterisiert wurde, ging bei einer Badtemperatur von 200° wieder Diisopropylketon über. Seine Entstehung war nur durch Pyrolyse eines basischen Reaktionsprodukts zu erklären, denn das eingesetzte Vierring-Keton ließ sich fast unzersetzt bei 167-175°/760 Torr destillieren.

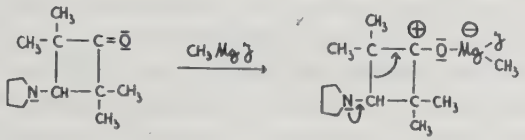
Führte man die Destillation des Basenextrakts im Ölpumpenvakuum durch, so erhielt man ein gelbliches Öl, dessen IR-Spektrum eine Carbonyl-Bande bei 1700 K erkennen ließ. Offenbar lag ein Aminoketon vor. Die Analyse seines Pikrats zeigte, daß das Produkt durch Reaktion des Cyclobutanons mit 1 Mol CH_3MgJ gebildet worden war.

Bei mehreren Wiederholungen fand man stets dieselbe Verbindung als einziges basisches Reaktionsprodukt, gleichgültig ob man bei Raumtemperatur oder in siedendem Äther arbeitete und unabhängig vom Molverhältnis CH_3MgJ zu 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon, das von 2:1 über 4:1 bis 6:1 variiert wurde. Daneben wurde immer Diisopropylketon isoliert, dessen Ausbeute offenkundig von der Art der Aufarbeitung abhing. Während nach dem Zutropfen von NH_4Cl-Lösung zum Reaktionsgemisch 22 % Diisopropylketon gefunden wurden, sank die Ausbeute bei Zugabe von 5 n HCl auf 15 % und betrug schließlich nur 4 %, wenn umgekehrt das Reaktionsgemisch in halbkonzentrierte Salzsäure eingetropft wurde.

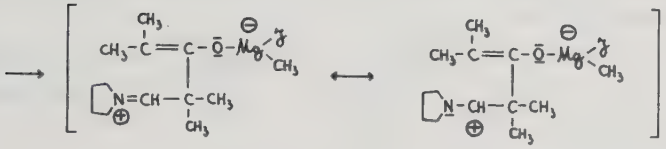
Diese Ergebnisse legten den Gedanken nahe, daß das gefundene Aminoketon hydrolytisch gespalten wird unter Freisetzung von Diisopropylketon. Siedende halbkonzentrierte Salzsäure bewirkte nach den obigen Befunden keine Spaltung. Die Hydrolyse gelang jedoch mit heißer äthanolischer Natronlauge, wobei tatsächlich Diisopropylketon und Pyrrolidin

entstanden. Ferner konnte bewiesen werden, daß das Aminoketon bei der Pyrolyse ebenfalls Diisopropylketon und Pyrrolidin abspaltet unter gleichzeitiger Bildung eines braunen Harzes.

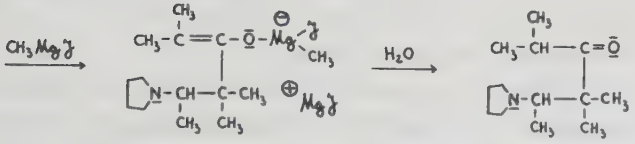
Sämtliche Befunde lassen sich mit der folgenden Deutung vereinbaren.



XLIV



XLV



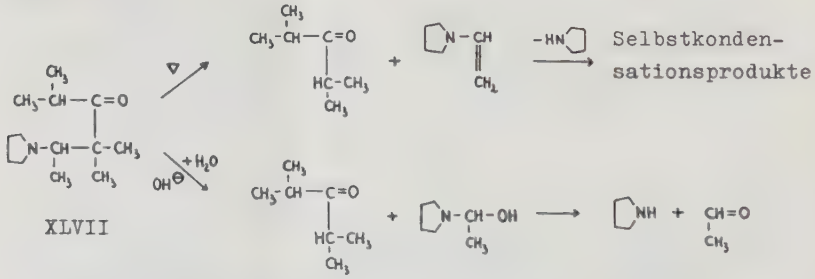
XLVI XLVII

Als erster Schritt kann die Komplexbildung am Carbonyl-Sauerstoff formuliert werden. Nach der Anschauung von C.G. Swain und H.B. Boyles [91] soll bei der normalen Addition anschließend ein zweiter Grignard-Rest am positivierten C-Atom angreifen. Der aus der Cyclobutanon-Base und Methylmagnesiumjodid gebildete Komplex XLIV kann jedoch vor der Weiterreaktion Ringöffnung erleiden, womit die Carbonylgruppe dem weiteren Angriff des Reagens entzogen wird. Der anionische Rest des zweiten Grignard-Moleküls wird gemäß der

Carbenium-Grenzstruktur XLV an das C-Atom 3 des ursprünglichen Vierring-Ketons gebunden. Bei der Hydrolyse entsteht aus dem Enolat XLVI schließlich 2-Pyrrolidino-3,3,5-trimethyl-hexanon-(4) (XLVII).

Die Ringöffnung unter dem Einfluß des Grignard-Reagens verläuft im Prinzip analog der thermischen Ringspaltung enolisierbarer Cyclobutanon-Basen (s. Seite 17). Das Vorhandensein der Carbonylgruppe und des Aminrestes erlaubt ein Ausweichen aus der gespannten Vierring-Struktur in die offenkettige Verbindung. Maßgebend für beide Reaktionen ist die Tendenz der Aminfunktion zur Ausbildung der Immonium-Struktur.

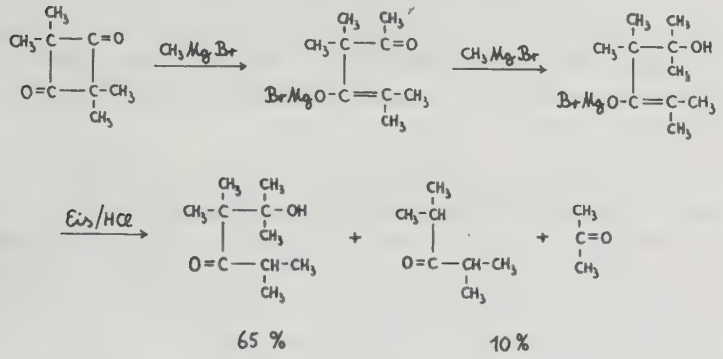
Die Reaktionen des Aminoketons XLVII lassen sich folgendermaßen deuten.



Beim Erhitzen wird neben Diisopropylketon N-Vinyl-pyrrolidin gebildet, das unter Pyrrolidin-Abspaltung zu höhermolekularen harzigen Produkten kondensiert (vgl. [58]).

In alkalischem Milieu wird die Ketobase im Sinne einer Retro-Mannich-Reaktion zu Pyrrolidin, Diisopropylketon und Acetaldehyd gespalten. Letzterer konnte allerdings nicht gefunden werden. Wird das Reaktionsgemisch nicht rasch genug angesäuert oder mit einer unzureichenden Menge verdünnter Salzsäure versetzt, so kommt es während der Aufarbeitung zur Bildung von Diisopropylketon. Erwartungsgemäß ist die Ausbeute höher, wenn NH_4Cl zugegeben wird. Die isolierte Ketobase ist allerdings stabiler, denn weder Natriumhydrogencarbonat noch Soda brachten in siedendem Äther eine Spaltung zustande. Eine Analogie findet sich bei J.L.E. Erickson und

G.C. Kitchens [26]. Sie setzten 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) mit CH_3MgBr um und erhielten neben 65 % Ketoalkohol bereits in etwa 10-proz. Ausbeute dessen Spaltprodukte Aceton und Diisopropylketon:

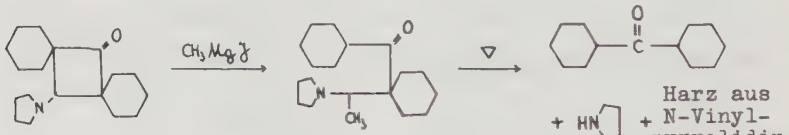


Diese Retro-Aldol-Reaktion ließ sich mit dem isolierten Ketoalkohol durch Behandlung mit $Ba(OH)_2$ erst bei 170-180° erreichen. Man muß annehmen, daß bei der Zerlegung der Grignard-Komplexe die Bedingungen zur Spaltung besonders günstig sind.

Nach der überraschenden Ringöffnung von Pyrrolidinotetramethyl-cyclobutanon durch CH_3MgJ erhob sich die Frage, ob die erwartete normale Addition an die Carbonylgruppe vielleicht aus sterischen Gründen ausgeblieben war. Zu ihrer Beantwortung führte man dieselbe Umsetzung in Gegenwart von wasserfreiem Magnesiumbromid durch. Wenn man dem Keton Gelegenheit gibt, mit $MgBr_2$ statt des umfangreichen Grignard-Restes am Carbonyl-Sauerstoff den Komplex zu bilden, so ist die räumliche Behinderung in der Nachbarschaft der >C=O-Gruppe geringer. Der Angriff des zweiten Grignard-Moleküls wird dadurch begünstigt. C.G. Swain und H.B. Boyles [91] erreichten auf diese Weise eine erhebliche Ausbeutesteigerung an tertiärem Alkohol bei der Reaktion von n-Propylmagnesium-

bromid mit Diisopropylketon. 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon lieferte in Gegenwart von $MgBr_2$ mit CH_3MgJ aber wieder ausschließlich das Aminoketon XLVII bzw. dessen Spaltprodukte.

Im 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-dipentamethylen-cyclobutanon (XXXVII) ist die Carbonylgruppe vermutlich weniger behindert als in der Tetramethyl-Verbindung. Bei der Umsetzung mit CH_3MgJ erhielt man aber auch hier das β-Aminoketon XLVIII. Im IR-Spektrum lag die Carbonyl-Bande bei 1690 K (vgl. Abb. 7, Seite 116).

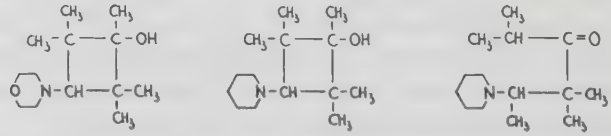


XXXVII XLVIII

Die Ketobase XLVIII wurde wie XLVII durch Pyrolyse gespalten. Dicyclohexylketon, das in geringer Menge bereits bei der Aufarbeitung gefunden wurde, identifizierte man durch Schmelzpunkt und Analyse des Semicarbazons.

Bei den folgenden Versuchen wurden stets die symmetrischen Tetramethyl-cyclobutanone verwendet, um bei Ringöffnungen die Bildung zweier isomerer Aminoketone zu vermeiden.

In glatter Reaktion entstand aus 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) und überschüssigem CH_3MgJ das normale Grignard-Additionsprodukt 3-Morpholino-1,2,2,4,4-pentamethyl-cyclobutanol (IL). Ringöffnung zum Aminoketon

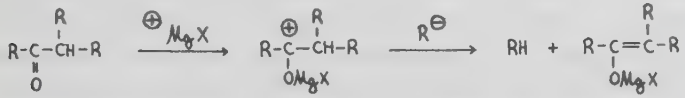


IL L LI

trat überhaupt nicht ein. Dieses Ergebnis beweist eindeutig, daß die Ringspaltung nicht sterisch bedingt ist.

Durch Kristallisation konnte IL in zwei Fraktionen vom Schmelzpunkt 67-69° bzw. 137-141° getrennt werden, in denen offenbar die cis- bzw. trans-Form stark angereichert war. Im IR-Spektrum unterschieden sich die Substanzen nur geringfügig. Charakteristisch war vor allem die sehr scharfe OH-Bande bei 3450 K (in KBr), die auf geringe Assoziation der räumlich behinderten Hydroxylgruppe deutet.

Ein Gemisch der beiden Isomeren L und LI erhielt man bei der Umsetzung von 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid. Das IR-Spektrum des Rohprodukts zeigte starke OH-Absorption und eine schwache Carbonyl-Bande. Durch Destillation waren die Verbindungen nicht zu trennen. Um angenähert das Mischungsverhältnis angeben zu können, wurde versucht, nach der Methode von Zerewitinoff zur Bestimmung von "aktivem" Wasserstoff den Alkohol-Gehalt zu ermitteln. In Testversuchen mit den isolierten Aminoketonen XLVII und XLVIII zeigte sich aber, daß auch sie mit CH_3MgJ Methan entwickeln. Es ist bekannt, daß besonders bei sterisch stark gehinderten Ketonen mit mindestens einem α-H-Atom als Konkurrenzreaktion zur normalen Grignard-Addition Enolisierung stattfindet unter Bildung des dem Grignard-Reagens entsprechenden Kohlenwasserstoffs [50,55,106-108]. Von R.T. Arnold [4] wird der Mechanismus analog dem der säurekatalysierten Enolisierung formuliert:



Die Enolisierung verläuft bei XLVIII in 75-proz. Ausbeute, bei XLVII quantitativ. Für die angestrebte Ermittlung des Mischungsverhältnisses in dem Keton-Alkohol-Gemisch ist die Zerewitinoff-Methode mit CH_3MgJ also unbrauchbar.

Die Bestimmung des Alkohol-Gehaltes gelang mit Lithiumalanat bei 0°. Während der tertiäre Vierring-Alkohol IL die theoretische Menge Wasserstoff lieferte, trat bei der Umsetzung der Ketobase XLVII mit $LiAlH_4$ praktisch keine Gasentwicklung ein. Das Aminoketon wurde glatt zum sekundären Alkohol reduziert. Auf diese Weise ermittelte man im Gemisch von L und LI einen Gehalt von 91 Teilen Alkohol und 9 Teilen Ketobase.

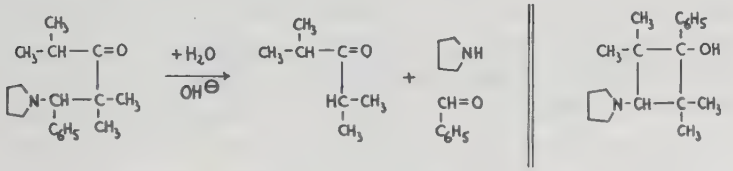
Die Hauptreaktion bei der Einwirkung von CH_3MgJ auf 3-Hexamethylenimino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon war die Ringöffnung. Der destillierte Basenextrakt enthielt aber auch das tertiäre Cyclobutanol. Mittels $LiAlH_4$ wurde der Anteil des Aminoketons zu 82 Teilen bestimmt. Zusätzlich konnte eine geringe Menge des Spaltprodukts Diisopropylketon bei der Aufarbeitung isoliert werden.

Das Verhalten der Tetramethyl-cyclobutanon-Basen gegenüber CH_3MgJ hängt in auffälliger Weise von der Natur des Aminrestes ab. Je größer die Tendenz zur Bildung der Immonium-Struktur ist, desto stärker tritt die Ringöffnung hervor. Das Pyrrolidino-cyclobutanon erleidet vollständig, das Hexamethylenimin-Derivat überwiegend Ringöffnung. Dagegen erhält man mit dem Piperidino- bzw. Morpholino-cyclobutanon vorwiegend bzw. ausschließlich die tertiären Vierring-Alkohole. Wenn für die Ringöffnung allein die Basizität des Aminrestes verantwortlich wäre, dann müßte sich Piperidin (p_k=11,22) wie Pyrrolidin (p_k=11,27) und Hexamethylenimin (p_k=11,2) und nicht wie Morpholin (p_k=8,36) verhalten. Es müssen sterische Faktoren von Bedeutung sein, was schon bei der Umlagerung der Cyclobutanon-Basen (s. Seite 18) erwähnt wurde. Darauf hat zuerst G. Stork [86] hingewiesen. Beim Sechsring ist die semicyclische Doppelbindung allgemein weniger begünstigt als beim Fünf- und Siebenring. In den Versuchen von G. Opitz und A. Griesinger [31,67] über die Salzbildung von Enaminen zeigt sich ein ähnlicher Einfluß der Aminreste. Während die Umwandlung der mit Chlorwasserstoff zuerst gebildeten En-ammoniumsalze LII in die Immonium-

salze LIII bei Enaminen mit Pyrrolidin- und Hexamethylenimin-Rest sehr rasch erfolgt, ähneln die Piperidin-Verbindungen denen des Morpholins, die sich langsamer umlagern.

LII LIII

Nach der Variation des Aminrestes am Vierring war die Frage von Interesse, welchen Einfluß die Natur des Grignard-Reagens ausübt. Bei der Reaktion von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) mit Phenylmagnesiumbromid erwartete man in Analogie zu den Ergebnissen mit CH_3MgJ Ringöffnung zur Ketobase LIV, zumal die Addition des umfangreichen Phenylrestes an die Carbonylgruppe sterisch noch ungünstiger ist.



LIV LV

Überraschenderweise wurden bei der gewohnten Arbeitsweise neben 47 % LIV 23 % des tertiären Alkohols LV gefunden. In Ergänzung zur $LiAlH_4$-Methode war hier bei höherer Temperatur eine gaschromatographische Bestimmung des Mischungsverhältnisses möglich, weil die Ketobase wegen des Fehlens eines β-H-Atoms der auf Seite 44 formulierten pyrolytischen Spaltung nicht unterliegt. Obwohl die gaschromatographische Trennung nur unvollkommen gelang, stimmten die nach beiden Methoden erzielten Ergebnisse befriedigend überein.

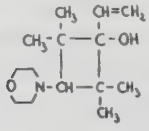
Die Umsetzung wurde in Tetrahydrofuran wiederholt und bei 65° zu Ende geführt. Es zeigte sich, daß unter diesen

Bedingungen das normale Grignard-Produkt LV mit 63 % d.Th. gegenüber dem Aminoketon LIV (24 % d.Th.) stark begünstigt war. Der Verlauf der Grignard-Reaktion ist demnach auch vom Lösungsmittel bzw. der Reaktionstemperatur abhängig.

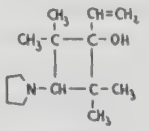
Die hydrolytische Spaltung der Ketobase LIV vom Typ des Benzylamins erfolgte sehr leicht. Schon beim Zutropfen von 2 n HCl zum Reaktionsgemisch wurde mehr als 1/3 des gebildeten LIV gespalten. Neben Diisopropylketon fand man hier auch Benzaldehyd (vgl. Seite 49).

Erwartungsgemäß waren die tertiären Cyclobutanole die Hauptprodukte, wenn man Piperidino- und Morpholino-tetramethyl-cyclobutanon mit C_6H_5MgBr in Äther zur Reaktion brachte. Aus dem Piperidin-Derivat entstanden 65 % tertiärer Alkohol und 20 % Ketobase, aus dem Morpholin-Derivat 86 % tertiärer Alkohol und 5 % Aminoketon. Damit bestätigte sich wieder, daß das Piperidino-cyclobutanon dem Morpholino-cyclobutanon nähersteht als dem Pyrrolidino-cyclobutanon. Unerwartet war die - allerdings geringe - Ringöffnung beim Morpholino-tetramethyl-cyclobutanon. Die tertiären Vierring-Alkohole vom Benzyl-Typ zeigten im IR-Spektrum eine bemerkenswert scharfe und intensive OH-Bande.

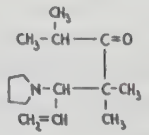
In Umsetzungen der Cyclobutanon-Basen mit Vinylmagnesiumbromid wurde das Verhalten einer weiteren ungesättigten Grignard-Verbindung geprüft. Allerdings mußte zur Darstellung des Vinylmagnesiumbromids nach H. Normant [63] Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet werden. Nach dem Zutropfen des Vierrings zur Grignard-Lösung erhitzte man auf 65°. Unter diesen Bedingungen entstanden aus den entsprechenden Cyclobutanonen die Vierring-Alkohole LVI und LVII.



LVI



LVII



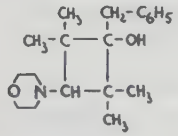
LVIII

Lediglich bei der Pyrrolidin-Verbindung war in sehr geringer Menge das Ringöffnungsprodukt LVIII IR-spektroskopisch nachzuweisen.

Die Alkohole LVI und LVII zeichneten sich im IR-Spektrum durch eine starke, lanzettförmige OH-Bande und eine nur schwache >C=C<-Bande aus (vgl. Abb. 8, Seite 116). Beide Verbindungen nahmen bei der katalytischen Hydrierung mit Pt 1 Mol Wasserstoff auf und gingen unter Absättigung der Vinylgruppe in 3-Pyrrolidin- bzw. 3-Morpholin-2,2,4,4-tetramethyl-1-äthyl-cyclobutanol über (vgl. Seite 53).

Die Ergebnisse mit Vinylmagnesiumbromid sind in Übereinstimmung mit dem Befund, daß bei der entsprechenden Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran ebenfalls vorwiegend normale Grignard-Addition stattfand.

Dagegen wurde angenommen, daß sich Benzylmagnesiumchlorid eher wie Methylmagnesiumjodid verhalten würde. Die ausschließliche Bildung des tertiären Alkohols LIX aus Morpholino-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) und $C_6H_5CH_2MgCl$ überraschte bei der geringen Tendenz dieses Vierrings zur Ringöffnung nicht. Die charakteristische scharfe OH-Bande des Produkts im IR-Spektrum zeigt Abb. 9, Seite 116.



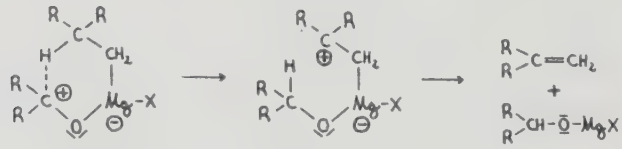
LIX

LIX ließ sich durch fraktionierte Kristallisation in cis-trans-Isomere trennen. Erstaunlich war, daß die Verbindung wie die anderen tertiären Cyclobutanole die Behandlung mit Salzsäure überstand. Eine Umwandlung in die tertiären Halogenide wurde nie beobachtet. LIX hätte außerdem die Möglichkeit, unter Eliminierung eines Protons aus der Benzyl-

Stellung Wasser abzuspalten. Die Substanz wurde jedoch weder beim Kochen mit konz. Salzsäure noch beim Erhitzen auf 250° verändert.

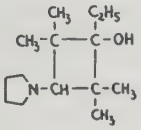
Die Umsetzung von Benzylmagnesiumchlorid mit Pyrrolidino-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) lieferte ein Rohbasen-Gemisch, das im IR-Spektrum neben viel tertiärem Alkohol das Aminoketon als Ringöffnungsprodukt und in geringer Menge eine Substanz unbekannter Konstitution erkennen ließ, die eine Absorption bei 1620 K zeigte. Der Alkohol konnte durch Kristallisation teilweise isoliert werden. Da das Aminoketon die Destillation nicht aushielt, wurde der rohe Basenanteil zur Analyse mit $LiAlH_4$ verwendet. Dabei ergab sich, daß zu 74 % normale Addition an die Carbonylgruppe stattgefunden hatte. Dieses Ergebnis ist nicht im Einklang mit der ausschließlichen Ringöffnung dieses Vierrings durch Methylmagnesiumjodid. Vielmehr verhielt sich Benzylmagnesiumchlorid ähnlich den ungesättigten Phenyl- und Vinyl-Verbindungen.

Beim Übergang zu Grignard-Verbindungen, die β-H-Atome besitzen, war mit einer weiteren Reaktionsmöglichkeit zu rechnen. Unter gleichzeitiger Bildung eines Olefins kann eine Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol erfolgen, die nach F.C. Whitmore [104] als Hydrid-Übertragung aus einem quasi-Sechsring formuliert wird.

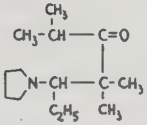


Die Reduktion tritt als Konkurrenzreaktion zur normalen Addition bei sterisch gehinderten Carbonylverbindungen in Erscheinung und verläuft im allgemeinen umso leichter, je stärker verzweigt das angreifende Grignard-Reagens ist, wie vergleichende Untersuchungen mit mehreren Grignard-Verbindungen an verschiedenen Ketonen ergaben [73,105] (vgl. auch [51]).

Äthylmagnesiumbromid als einfachstes Grignard-Reagens mit β-H-Atomen zeigt keine große Tendenz zur Reduktion. Bei der Umsetzung mit 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) wurde der Äthylrest zum Teil an der Carbonylgruppe, zum Teil nach Ringöffnung am C-Atom 3 addiert. Die Verbindungen LX und LXI, die etwa im Verhältnis 2:1 entstanden, sind durch IR-Spektrum und Analyse der Pikrate gesichert. LX ist identisch mit dem Hydrierungsprodukt der entsprechenden Vinyl-Verbindung LVII (s. Seite 51). Das Versuchsergebnis steht im Widerspruch zu der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid.



LX

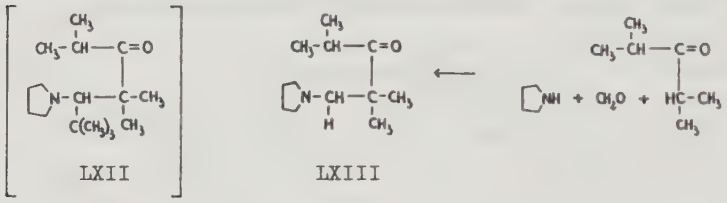


LXI

Der zu LX analoge tertiäre Alkohol aus Morpholino-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) und Äthylmagnesiumbromid wurde dagegen nur in geringem Ausmaß gebildet. Merkwürdigerweise trat als Hauptprodukt das sekundäre Cyclobutanol XLIII (Seite 40) auf, das auch bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ entstanden war. Für den Reaktionsverlauf war es gleichgültig, ob man das Vierring-Keton unmittelbar nach der Darstellung der Grignard-Lösung oder nach mehrstündigem Stehen zutropfte. Eine eindeutige Erklärung für das verschiedene Verhalten der beiden Cyclobutanon-Basen gegenüber C_2H_5MgBr kann nicht gegeben werden. Vielleicht wird durch zusätzliche Komplexbildung des Grignard-Reagens am Äther-Sauerstoff des Morpholins die Carbonylgruppe noch stärker abgeschirmt, so daß die Reduktion auf Kosten der Addition in den Vordergrund tritt. Allerdings ist es fraglich, ob durch den immerhin von der Carbonylgruppe weit entfernten Morpholinrest noch eine so starke Beeinflussung möglich ist.

Tert.-Butylmagnesiumchlorid, aus sterischen Gründen ungleich stärker an der Addition an die Carbonylgruppe gehindert, ist als Reduktionsmittel der Äthyl-Verbindung weit

überlegen. Morpholino-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) wurde in hoher Ausbeute in das bereits bekannte 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLIII) übergeführt. Auch das Pyrrolidino-cyclobutanon (XXX) wurde teilweise zu 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLII) reduziert. In größerem Ausmaß trat jedoch Ringöffnung ein. Statt des Aminoketons LXII bildete sich dabei die Ketobase LXIII, die zum Vergleich durch Mannich-Reaktion aus Diisopropylketon, Formaldehyd und Pyrrolidin in 51-proz. Ausbeute dargestellt wurde.



LXII LXIII

Für die Übertragung eines Hydridions kann man analog zum Mechanismus der Reduktion (s. Seite 52) eine Komplexbildung am Stickstoffatom des Pyrrolidinrestes annehmen, da die Hydrid-Wanderung aus dem Grignard-Komplex am Carbonyl-Sauerstoff über einen quasi-Achtring unwahrscheinlich ist.

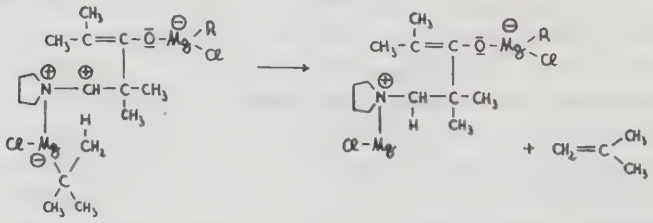
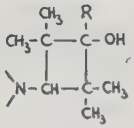
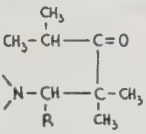
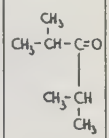
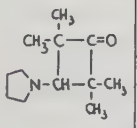
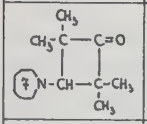
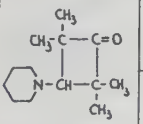
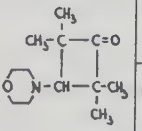


Tabelle 5: Umsetzungen von Cyclobutanon-Basen mit Grignard-Verbindungen, die keine β-H-Atome besitzen

Cyclobutanon-Base	RMgX in Äther							
		Ausb. % d.Th.	Schmp.	IR (OH)	Ausb. % d.Th.	Sdp. (Gemisch)	IR (>C=O)	Ausb. % d.Th.
	CH_3MgJ (+ $MgBr_2$)	– –	–	–	47-69 (58)	77-79° /0,3	1700 K	22-4 (10)
	C_6H_5MgBr (in THF)	23 (63)	100-101°	3450 K	47 (14)	(122-128° /0,03)	1690 K	– (10)
	$CH_2=CHMgBr$ in THF	83	–	1620 K (>C=C<) 3420 K	3	(84-90° /0,2)	1620 K (>C=C<) 1690 K	–
	$C_6H_5CH_2MgCl$	68	62-65°	3520 K	≈20	–	1690 K	–
	CH_3MgJ	14	–	3470 K	62	(98-102° /0,1)	1690 K	5
	CH_3MgJ	81	–	3450 K	8	(87-89° /0,15)	1690 K	–
	C_6H_5MgBr	65	83-84°	3500 K	20	(126-135° /0,05)	1690 K	–
	CH_3MgJ	86	67-69° 137-141°	3450 K	–	–	–	–
	C_6H_5MgBr	86	171-173°	3460 K	5	–	1690 K	–
	$CH_2=CHMgBr$ in THF	84	114-116°	1620 K (>C=C<) 3420 K	–	–	–	–
	$C_6H_5CH_2MgCl$	92	79-83° 96-98°	3460 K	–	–	–	–

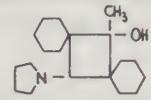
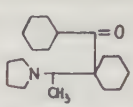
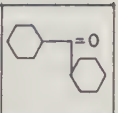
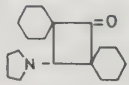
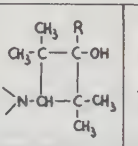
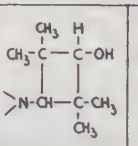
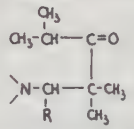
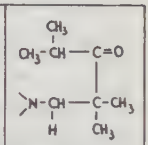
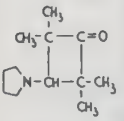
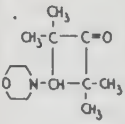
Cyclo-butanon-Base	RMgX in Äther							
		Ausb. %d.Th.	Schmp.	IR (OH)	Ausb. %d.Th.	Schmp.	IR (>C=O)	Ausb. % d. Th.
	CH_3MgJ	—	—	—	79	82-83°	1690 K	2

Tabelle 6: Umsetzungen von Cyclobutanon-Basen mit Grignard-Verbindungen, die β-H-Atome besitzen

Cyclo-butanon-Base	RMgX in Äther				
	C_2H_5MgBr	45 % Schmp. 46-50° IR: 3450 K (OH)	—	22 % IR: 1690 K (>C=O)	—
	$(CH_3)_3CMgCl$	—	23 % Schmp. 74-77° IR: 3300 K (OH)	—	46 % $Sdp._{0,2}$ 63-67° IR: 1695 K (>C=O)
	C_2H_5MgBr	6 % IR: 3470 K (OH)	82 % Schmp. 97-100° IR: 3420 K (OH)	—	—
	$(CH_3)_3CMgCl$	—	94 % Schmp. 100-102,5° IR: 3420 K (OH)	—	—

Während der Einfluß des Aminrestes bei den Grignard-Reaktionen der β-Amino-cyclobutanone plausibel ist, läßt sich hinsichtlich der Grignard-Verbindungen keine Regel aufstellen. Das Ausmaß von Ringöffnung bzw. normaler Addition kann meist nicht vorausgesagt werden. Eine Abgrenzung zwischen gesättigten und ungesättigten Grignard-Resten besteht nicht. Sehr unübersichtlich kann der Reaktionsverlauf bei Anwendung von reduzierenden Grignard-Verbindungen werden. Die beiden Umsetzungen von Pyrrolidino-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenylmagnesiumbromid in Äther bzw. Tetrahydrofuran zeigen, daß auch das Lösungsmittel bzw. die Reaktionstemperatur von Bedeutung ist. Schließlich ist nach Versuchen von H.J. Shine [80] sowie D.O. Cowan und H.S. Mosher [17] ein Einfluß des Halogenatoms zu erwarten.

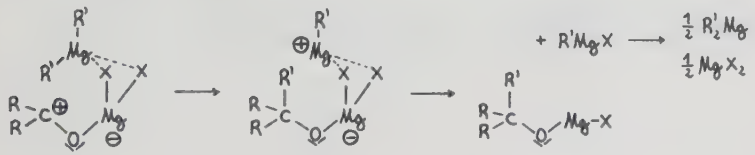
Für das Reaktionsgeschehen dürfte die noch immer nicht vollständig geklärte Konstitution der Grignard-Verbindungen entscheidend sein. Das Schlenksche Gleichgewicht [78,79]

$$2\ RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

läßt erkennen, daß in einer Grignard-Lösung mit zwei verschiedenen organischen Magnesium-Verbindungen zu rechnen ist. In neuerer Zeit ist die Existenz einer Verbindung mit der Struktur RMgX stark angezweifelt worden [17,18,20-23,32-34,52,59]. Nach R.E. Dessy [22] liegt ein Gleichgewicht zwischen freiem R_2Mg und einem Komplex aus R_2Mg und Magnesiumhalogenid vor:

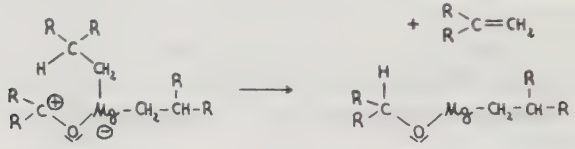
$$R_2Mg \cdot MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

Die Grignard-Addition an eine Carbonylgruppe verläuft nach R. Hamelin [33] sowie D.O. Cowan und H.S. Mosher [17] über folgende Stufen.

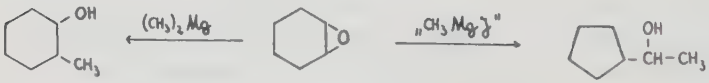


Der auf Seite 43 formulierte Ringöffnungsmechanismus ist prinzipiell auch auf diese Weise möglich, da der erste Schritt auch hier eine Komplexbildung am Carbonyl-Sauerstoff darstellt.

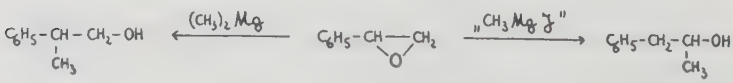
Für die Reduktion nimmt R. Hamelin [33] als reduzierendes Agens das salzfreie R_2Mg an, so daß das Whitmore'sche Reduktionsschema (s. Seite 52) durch folgende ebenfalls cyclische Hydrid-Wanderung abgewandelt wird.



Die Reaktionsweise der beiden "Grignard-Komponenten" R_2Mg und $R_2Mg \cdot MgX_2$ bzw. RMgX kann verschieden sein. Dies geht besonders deutlich aus Umsetzungen mit Epoxyden hervor. P.D. Bartlett und C.M. Berry [5] erhielten bei der Reaktion von Cyclohexenoxyd mit Methylmagnesiumjodid eine Ringverengung, während mit Dimethylmagnesium nur der Epoxyd-Ring geöffnet wurde.

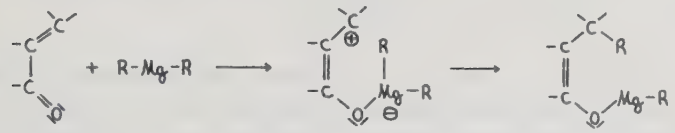


Nach C. Golumbic und D.L. Cottle [30] wird Styroloxyd von CH_3MgJ in 1-Phenyl-propanol-(2), von $(CH_3)_2Mg$ dagegen in 2-Phenyl-propanol-(1) umgewandelt.



Durch Dioxanfällung läßt sich der Anteil des halogenfreien R_2Mg in einer Grignard-Lösung bestimmen. Es fällt auf, daß Methylmagnesiumjodid, das bei der Reaktion mit Pyrrolidino-tetramethyl-cyclobutanon als einziges Grignard-Reagens ausschließlich das Ringöffnungsprodukt lieferte, besonders arm an R_2Mg ist [16,78,109]. Nach W. Schlenk [78] sind bei Raumtemperatur nur 6,5 % Dimethylmagnesium vorhanden, während Äthylmagnesiumbromid, mit dem als Hauptprodukt der tertiäre Alkohol entstand, bereits 29,5 % Diäthylmagnesium enthält.

In diesem Zusammenhang sind Versuche von J. Munch-Petersen und Mitarbeitern [47] über die Grignard-Reaktion mit Crotonsäure-sek.butylester interessant. Die eintretende 1,4-Addition wird durch die Reaktion des enthaltenen R_2Mg über einen quasi-Sechsring erklärt.



Tatsächlich steigt die Ausbeute bei Verwendung von Dibutylmagnesium statt Butylmagnesiumbromid. Die Ringöffnungsreaktion der Cyclobutanon-Basen, die ebenfalls als eine 1,4-Addition betrachtet werden kann, ist im Gegensatz dazu am stärksten begünstigt bei Methylmagnesiumjodid, das den geringsten Gehalt an R_2Mg aufweist.

IV. Zusammenfassung

1. β-verzweigte Enamine vereinigen sich mit in situ erzeugten Ketenen zu Derivaten des 3-Amino-cyclobutanons. Die Cycloaddition kann zum Abfangen instabiler und bisher unbekannter Ketene dienen.

2. Die Reaktivität der Enamine hängt von der Natur ihres Aminrestes ab. In der Reihe Pyrrolidin - Piperidin - Morpholin sinkt die Additionsfreudigkeit der zugehörigen Enamine. Wesentlich schwächer basische Aminreste lassen die Cycloaddition kaum noch zu.

3. Die Generierung der Ketene nach Wedekind aus Carbonsäurechloriden und Triäthylamin verläuft bei Keten und Aldoketenen bereits in der Kälte, bei Ketoketenen oft erst in der Hitze vollständig.

4. Die mit Keten erhaltenen β-Amino-cyclobutanone lagern sich unter Ringöffnung in β-Aminovinyl-ketone um. Auch hier ist der Aminrest maßgebend für die Leichtigkeit der Reaktion. Bei den aus Enaminen und Aldoketenen synthetisierten Vierring-Basen ist die Umlagerung erschwert. Die mit Ketoketenen dargestellten nicht-enolisierbaren Cyclobutanon-Basen sind thermisch stabil.

5. Durch Synthesen "über Kreuz", die auf zwei verschiedenen Wegen zur gleichen Cyclobutanon-Base führten, konnte die Struktur der aus Enaminen und Ketoketenen erhaltenen nicht-enolisierbaren β-Amino-cyclobutanone bewiesen werden. Die Konstitutionsaufklärung der Umlagerungsprodukte lieferte einen indirekten Strukturbeweis für die enolisierbaren Cyclobutanon-Basen.

6. In β-Stellung acylierbare Enamine reagieren mit Methylketen ebenfalls unter Cycloaddition.

7. Die nicht-enolisierbaren β-Amino-cyclobutanone werden durch Lithiumalanat glatt zu den entsprechenden β-Amino-cyclobutanolen reduziert.

8. Bei der Grignard-Reaktion der nicht-enolisierbaren Vierring-Ketone tritt neben der normalen Addition Ringöffnung unter Bildung von β-Aminoketonen ein. Die Ringöffnung ist in derselben Weise wie die Umlagerung der enolisierbaren Cyclobutanon-Basen vom Aminrest abhängig.

9. Die Ergebnisse lassen kein einheitliches Bild für den Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von der Struktur des Grignard-Restes erkennen.

10. Durch Grignard-Verbindungen mit β-H-Atomen werden die 3-Dialkylamino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanone teilweise zu den sekundären Alkoholen reduziert.

V. Beschreibung der Versuche

Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

Das zur Generierung der Ketene verwendete Triäthylamin wurde durch Zugabe von α-Naphthyl-isocyanat von sekundärem Amin befreit und mittels Natriumdraht entwässert.

Die Titrationen zur Bestimmung des Äquivalentgewichts führte man nach E. Benzing [9] mit 0,1 n $HClO_4$ in Eisessig gegen Kristallviolett als Indikator durch.

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer Perkin-Elmer, Modell 21, die UV-Spektren mit dem Zeiss-Gerät PMQ II aufgenommen.

A. Darstellung der Enamine

Die meisten der verwendeten Enamine sind bereits bekannt. 1-Piperidino-propen-(1) und 1-Piperidino-buten-(1) [57] wurden nach der Methode von Mannich und Davidsen (s. Seite 7) dargestellt. Die Enamine aus Isobutyraldehyd bzw. 2-Äthyl-butanal und Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin sowie Hexamethylenimin [9,10,31,57,67] erhielt man nach dem von Herr und Heyl angegebenen Verfahren (s. Seite 7).

(1) Darstellung von 1-N-Methylanilino-isobuten

Am Wasserabscheider wurden 68,2 g (0,95 Mol) Isobutyraldehyd und 100,8 g (0,94 Mol) N-Methylanilin in 180 ccm Benzol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. In dieser Zeit schieden sich 13,6 ccm Wasser ab. Bei der Destillation der gelblichen Lösung ging das Enamin bei 93-97°/11 Torr über. Ausbeute 135,0 g (89 % d.Th.). Die >C=C<-Bande lag im IR-Spektrum bei 1670 K (als Film). IR-spektroskopisch war eine Verunreinigung an N-Methylanilin festzustellen. Erst nach

dreimaliger Rektifikation im Ölpumpenvakuum über eine Kolonne konnte in der höchstsiedenden Fraktion vom Sdp_2 58,5-59° kein sek. Amin mehr festgestellt werden.

(2) Darstellung von Pyrrolidinomethylen-cyclohexan

Analog zu (1) erhitzte man 33,8 g (0,30 Mol) Hexahydrobenzaldehyd und 28,1 g (0,40 Mol) Pyrrolidin in Benzol zum Sieden. Nach 2 Stunden war die theoretische Wassermenge abgeschieden. Nach dem Abdestillieren des Benzols i.Vak. erhielt man aus der orange gefärbten Flüssigkeit das Pyrrolidinomethylen-cyclohexan als farbloses Öl vom Sdp_{10} 102-103°. Durch zweimalige Redestillation konnte Hexahydrobenzaldehyd abgetrennt werden. Ausbeute 40,7 g (82 % d.Th.).
IR-Spektrum (als Film): 1665 K (>C=C<).
375,7 mg Substanz: 22,95 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{11}H_{19}N$ (165,3) Äquiv.-Gew. Ber. 165,3 Gef. 163,7

B. Darstellung der Carbonsäurechloride

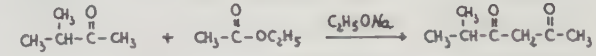
Zum Teil waren die Säurechloride, zum Teil die zugehörigen Säuren im Handel erhältlich. Acetoxy-essigsäure wurde aus Chloressigsäure und Natriumacetat nach F. Andreas und R. Sowada [2] erhalten. Phthalimido-essigsäure stellte man aus Phthalsäureanhydrid und Glykokoll dar [97]. Zur Synthese von O-Acetyl-mandelsäure setzte man Mandelsäure mit Acetylchlorid um [3]. Die Darstellung der Cyclohexancarbonsäure erfolgte aus Cyclohexanol über Cyclohexylchlorid [96] durch Umsetzung der Grignard-Verbindung mit CO_2 [29].

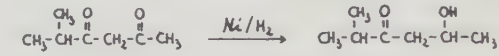
Die Carbonsäuren wurden in den meisten Fällen mit Thionylchlorid in die Säurechloride übergeführt. Lediglich Phthalimido-acetylchlorid, Cyclohexancarbonsäurechlorid und α-Phenyl-buttersäurechlorid wurden unter Verwendung von Phosphorpentachlorid gewonnen.

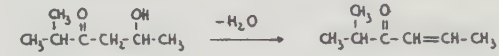
C. Vergleichssynthesen

(1) Darstellung von 2-Methyl-hexen-(4)-on-(3) (XII)

Die Synthese ist in der Literatur beschrieben und verläuft über folgende Stufen:

Stufe 1 [81]) 

Stufe 2 [90]) 

Stufe 3 [90]) 

Das Endprodukt wurde bei 144–149°/760 Torr als farblose Flüssigkeit überdestilliert; sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon hatte den Schmp. 138–139°.

(2) Darstellung von vinylogen Carbonsäureamiden des Typs $(CH_3)_2CH\text{-}CO\text{-}CH{=}CH\text{-}N<$

In Analogie zu Synthesen von N. Kochetkov [61]) setzte man bei Eiskühlung 20,0 g (0,19 Mol) Isobutyrylchlorid in 100 ccm getrocknetem CCl_4 unter Rühren im Acetylen-Strom zum vinylogen Säurechlorid um. Innerhalb von 2 Stunden wurden nach und nach 33,5 g wasserfreies $AlCl_3$ zugegeben. Nach 7 Stunden fügte man Eis zu dem schwarzen Gemisch, trennte die CCl_4-Schicht ab und ätherte die Wasserphase aus. Die organischen Auszüge wurden über $CaCl_2$ getrocknet. Bei der Destillation erhielt man 14,1 g (57 % d.Th.) 1-Chlor-4-methyl-penten-(1)-on-(3) als farblose Flüssigkeit vom Sdp_{12} 50–51°.

Das vinyloge Säurechlorid wurde in absol. ätherischer Lösung jeweils mit der doppelt molaren Menge an Pyrrolidin, Morpholin oder N-Methylanilin tropfenweise versetzt. Nach 1- bis 2-stündigem Rühren saugte man vom Aminhydrochlorid ab, verdampfte den Äther und erhielt so die rohen vinylogen Carbonsäureamide.

1-Pyrrolidino-4-methyl-penten-(1)-on-(3) (XIII): Farblose Kristalle vom Schmp. 65-66° (aus Petroläther). Ausbeute 68 % d.Th..
IR-Spektrum (in KBr): 1570 K, 1610 K, 1650 K.
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 295 mμ (ε = 28100).

1-Morpholino-4-methyl-penten-(1)-on-(3) (XV): Orange gefärbtes Öl vom $Sdp_{0,2}$ 122-124°. Ausbeute 63 % d.Th..
IR-Spektrum (als Film): 1560-1580 K, 1610 K, 1655 K.
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 289 mμ (ε = 23000).

1-N-Methylanilino-4-methyl-penten-(1)-on-(3): Orange gefärbtes Öl vom $Sdp_{0,2}$ 130-136°. Ausbeute 45 % d.Th..
IR-Spektrum (als Film): 1540-1580 K, 1650 K.

(3) Darstellung von vinylogen Carbonsäureamiden des Typs $(CH_3)_2CH\text{-}CO\text{-}C(CH_3)=CH\text{-}N<$

Die Synthese lehnt sich an Arbeiten von E. Benary [6,8] an. Zu 3,7 g (0,16 Mol) feingeschnittenem Natrium in 100 ccm Äther wurde im Verlauf von 2 Stunden unter Eiskühlung das Gemisch von 16,5 g (0,16 Mol) Äthyl-isopropylketon und 12,2 g (0,16 Mol) Ameisensäureäthylester getropft. Allmählich schied sich das gelb gefärbte, hygroskopische Natriumsalz des 4-Methyl-2-hydroxymethylen-pentanon-(3) (XXV) als zähe Masse ab. Die Ausbeute lag bei etwa 20 g (ca. 80 % d.Th.).

Teile des Natriumsalzes wurden in Methanol unter Rühren bei 50° mit den Hydrochloriden von Pyrrolidin bzw. Piperidin bzw. Morpholin umgesetzt. Nach 5- bis 7-stündiger Reaktionsdauer filtrierte man das ausgefallene Natriumchlorid ab und unterwarf das Filtrat der Destillation.

1-Pyrrolidino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3): Orangegelbes Öl vom Sdp_1 108-112°. Ausbeute 55 % d.Th..
IR-Spektrum (als Film): 1570-1600 K, 1625 K.
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 295 mμ (ε = 33000).
Analyse: $C_{11}H_{19}NO$ (181,3)
3,508 mg Subst.: 0,247 ccm N_2 (24°, 730 Torr)
Ber. N 7,73 Gef. N 7,77

1-Piperidino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3): Gelbes Öl vom Sdp_1 112-115°. Ausbeute 50 % d.Th..
IR-Spektrum (als Film): 1580-1600 K, 1625 K.
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 291 mμ (ε = 19800).

218,6 mg Substanz: 11,08 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{12}H_{21}NO$ (195,3) Äquiv.-Gew. Ber. 195,3 Gef. 197,4

Analyse: 2,710 mg Subst.: 0,180 ccm N_2 (23°, 731 Torr)
Ber. N 7,17 Gef. N 7,37

1-Morpholino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3): Orangegelbes Öl vom Sdp_1 128-132°. Ausbeute 50 % d.Th..
IR-Spektrum (als Film): 1580-1605 K, 1625 K.
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 287 mμ (ε = 18300).

353,8 mg Substanz: 17,85 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3) Äquiv.-Gew. Ber. 197,3 Gef. 198,2

Analyse: 3,352 mg Subst.: 0,228 ccm N_2 (25°, 730 Torr)
Ber. N 7,10 Gef. N 7,48

(4) Darstellung von dimerem Methylketen (XVII)

Die Darstellung des dimeren Methylketens der Struktur XVII (s. Seite 23) aus Propionylchlorid und Triäthylamin führte man nach einer Vorschrift von J.C. Sauer [76] durch. Die Substanz, eine farblose, stechend riechende Flüssigkeit vom Sdp_{11} 52-55°, wurde mit einem Überschuß von Diäthylamin in ätherischer Lösung in 2-Propionyl-propionsäure-diäthylamid übergeführt. Neben diesem Amid, einem gelblichen Öl vom Sdp_{14} 142-145°, fand man bei dieser Reaktion auch Propionsäure-diäthylamid vom Sdp_{14} 83-85°, das durch Säurespaltung des β-Ketosäureamids entstanden sein dürfte.

(5) Darstellung von 3,5-Diphenyl-6-benzyl-dihydropyronon-(2,4) (XVIII)

Es wurde der Versuch von E. Wedekind und Mitarbeitern [102] nachgearbeitet, die das Präparat aus Phenylacetylchlorid durch Einwirkung von Triäthylamin darstellten. Man wählte dieses Beispiel, weil die Ausbeute an Dihydropyronon in diesem Fall nach Wedekind am höchsten ist. Die Verbindung

wurde aus Benzol als farbloses Pulver vom Schmp. 170-171° erhalten.
IR-Spektrum (in KBr): 1715 K, 1675 K, 1640 K.

(6) Darstellung von 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3)

Bei der Synthese folgte man im wesentlichen den Versuchsanweisungen von E. Wedekind und W. Weisswange [103] sowie von L. Miller und J. Johnson [60]. Man erhielt das Produkt durch Sublimieren bei ca. 130-140° unter Normaldruck in schönen farblosen Nadeln vom Schmp. 113-114°.
IR-Spektrum (in KBr): 1745 K, 1715 K.

(7) Darstellung von 1-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-pentanon-(3) (LXIII)

Analog zu Arbeiten von R.A. Jacobson [48] wurde die Verbindung in einer Mannich-Reaktion gewonnen. Man erhitzte das Gemisch aus 57,0 g (0,50 Mol) Diisopropylketon, 35,5 g (0,50 Mol) Pyrrolidin, 140,0 g (1,87 Mol) 40-proz. Formalin und 49,5 g (ca. 1 Mol) konz. Salzsäure unter kräftigem Rühren 70 Stunden am Rückfluß. Überschüssiges Keton wurde durch Ausäthern entfernt. Die orange gefärbte Lösung machte man mit 50-proz. KOH alkalisch und nahm das abgeschiedene Öl in Äther auf. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde i.Vak. destilliert. Man erhielt 49,9 g (51 % d.Th.) 1-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-pentanon-(3) (LXIII) als farblose Flüssigkeit vom Sdp_{12} 100-103°.
IR-Spektrum (als Film): 1695 K (>C=O).
Pikrat: Gelbe Blätter vom Schmp. 115-117° (aus Äthanol).
Analyse des Pikrats: $C_{18}H_{26}N_4O_8$ (426,4)

4,216 mg Subst.: 7,880 mg CO_2 und 2,340 mg H_2O
3,031 mg Subst.: 0,357 ccm N_2 (30°, 750 Torr)
2,176 mg Subst.: 0,647 mg O

Ber.:	C	50,70	H	6,15	N	13,14	O 30,02
Gef.:	C	51,00	H	6,20	N	13,10	O 29,73

D. Reaktionen zwischen Säurechloriden und Triäthylamin ohne Enamin-Zusatz

(1) Umsetzung von Propionylchlorid mit Triäthylamin und Diäthylamin

23,6 g (0,25 Mol) Propionylchlorid wurden in absol. Äther bei 20° unter Stickstoff im Verlauf von 8 Stunden mit der ätherischen Lösung von 50,6 g (0,50 Mol) Triäthylamin versetzt. Man rührte über Nacht, fügte dann innerhalb einer Stunde 18,9 g (0,26 Mol) Diäthylamin zu und saugte vom Triäthylamin-hydrochlorid (34,0 g = 99 % d.Th.) ab. Das Filtrat hinterließ 21,8 g eines gelben Öls. 11,5 g lieferten bei der Destillation 7,2 g (42 % d.Th.) Propionsäure-diäthylamid (XIX) vom Sdp_{12} 78-81°. Daneben wurden 2,3 g (19 % d.Th.) 2-Propionyl-propionsäurediäthylamid (XX) (vgl. Seite 23,66) als gelbliches Öl vom Sdp_{12} 134-136° erhalten.

(2) Umsetzung von Diäthylacetylchlorid mit Triäthylamin und Diäthylamin

Analog wurden in Äther 33,4 g (0,25 Mol) Diäthylacetylchlorid und 58,2 g (0,58 Mol) Triäthylamin innerhalb von 9 Stunden zusammengegeben. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur tropfte man 19,0 g (0,26 Mol) Diäthylamin zu, wobei unter kräftiger Erwärmung die Niederschlagsmenge stark zunahm. Nach dem Absaugen vom Salzniederschlag entfernte man den Äther vom Filtrat und erhielt 40,4 g (94 % d.Th.) des rohen Diäthylessigsäure-diäthylamids als rotgefärbte Flüssigkeit. Im IR-Spektrum war neben der intensiven Amid-Bande im 6μ-Bereich keine Absorption festzustellen.

E. Umsetzungen von Enaminen mit Säurechloriden und Triäthylamin

(1) Allgemeine Arbeitsweise

Als Reaktionsgefäß wurde ein Dreihalskolben verwendet, der mit einem KPG-Rührer, einem N_2-Einleitungsrohr und einem Tropftrichter mit Druckausgleich versehen war. Letzterer trug ein P_2O_5-Trockenrohr. Durch Evakuieren, Ausheizen und Füllen der Apparatur mit Stickstoff wurde dafür gesorgt, daß Feuchtigkeit und Luftsauerstoff ausgeschlossen waren. Bis zur Beendigung der Reaktion leitete man einen Strom von reinem Stickstoff durch die Apparatur.

Man legte das frisch destillierte Enamin, zusammen mit einem oft großen Überschuß von Triäthylamin, in wenig absol. Äther vor und tropfte unter kräftigem Rühren bei 0° oder Raumtemperatur die verdünnte ätherische Lösung des Säurechlorids langsam zu, wobei Triäthylamin-hydrochlorid ausfiel. Die Zutropfdauer betrug bis zu 10 Stunden. Im Falle disubstituierter Acetylchloride arbeitete man im allgemeinen in absol. Benzol bei ca. 60°. Das Carbonsäurechlorid wurde meist in einem Überschuß von 10-30 % angewandt. Häufig nahm das Gemisch allmählich eine gelbe, manchmal auch tief rotbraune Farbe an. Nach dem Eintropfen rührte man noch mehrere Stunden weiter, um eine möglichst vollständige Ketenbildung aus dem Säurechlorid zu erreichen. Bei der Generierung von Ketoketenen wurde dazu oft am Rückfluß erhitzt. Anschließend saugte man vom meist nahezu quantitativ ausgefallenen Triäthylamin-hydrochlorid ab, das mit Äther mehrmals gewaschen wurde. Bei einigen Versuchen mit monosubstituierten Acetylchloriden fügte man zur Zerstörung von monomerem Keten zuvor Diäthylamin zu.

Von dem nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltenen Rohprodukt wurde zur Orientierung ein IR-Spektrum aufgenommen. Die Aufarbeitung ging dann im Normalfall so vor sich, daß man das Rohprodukt in Äther aufnahm und

durch Ausschütteln mit 2 n HCl die Basenanteile abtrennte. Gleichzeitig wurde noch vorhandenes Enamin durch die Salzsäure zerstört. Die ätherische Phase (saurer Ätherextrakt), die im wesentlichen die ohne Beteiligung des Enamins gebildeten Keten-Folgeprodukte enthielt, wurde selten aufgearbeitet. Die saure wäßrige Phase machte man mit Natronlauge alkalisch, ätherte wieder aus (basischer Ätherextrakt), trocknete über Na_2SO_4 und verdampfte den Äther. Anschließende Destillation oder Kristallisation lieferte das betreffende Cyclobutanon-Derivat oder dessen Umlagerungsprodukt.

(2) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Acetylchlorid und Triäthylamin

In der beschriebenen Weise wurden 45,8 g (0,37 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 56,1 g (0,56 Mol) Triäthylamin und 43,8 g (0,56 Mol) Acetylchlorid unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Die Zutropfzeit betrug 90 Minuten. Nach insgesamt 6 Stunden wurden 75,3 g (98 %) Triäthylamin-hydrochlorid und 52,7 g orangerot gefärbtes Rohprodukt erhalten, das über P_2O_5 i.Vak. kristallisierte. Im IR-Spektrum war neben vinylogem Amid das Vierring-Keton nur andeutungsweise zu erkennen. Bei der Destillation im Säbelkolben konnten 68 % d.Th. an 1-Pyrrolidino-4-methyl-penten-(1)-on-(3) (XIII) vom $Sdp_{0,01}$ 105-108° gewonnen werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 65-66° (aus Petroläther).

202,4 mg Substanz: 12,08 ccm 0,1 n $HClO_4$

$C_{10}H_{17}NO$ (167,3) Äquiv.-Gew. Ber. 167,3 Gef. 167,5

Die Substanz war nach IR- und UV-Spektrum identisch mit dem auf Seite 65 beschriebenen Vergleichspräparat. Der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

Hydrolyse des vinylogen Amids XIII: 20,0 g (0,12 Mol) 1-Pyrrolidino-4-methyl-penten-(1)-on-(3) wurden 8 Stunden lang mit 150 ccm konz. Salzsäure auf 120° erhitzt. Beim Ausäthern erhielt man eine schwarze Lösung, deren Destillation 3,8 g (37 % d.Th.) Methyl-isopropylketon vom Sdp_{760} 90-98° ergab. Das IR-Spektrum war identisch mit dem der reinen Vergleichs-

substanz. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 120-120,5° (Misch-Schmp. 119,5-120°); der Schmp. des Semicarbazons lag bei 111-112° (Misch-Schmp. 111-112°).

Aus dem beträchtlichen Destillationsrückstand konnte keine reine Substanz isoliert werden. Die salzsaure Phase lieferte nach dem Neutralisieren etwas Pyrrolidin als Pikrat vom Schmp. und Misch-Schmp. 112-113°. Die Ausbeute an Methyl-isopropylketon erhöhte sich auf 59 % d.Th., wenn man die Hydrolyse mit 10-proz. Natronlauge bei 100° vornahm. Der Destillationsrückstand war wesentlich geringer.

Umsetzung des vinylogen Amids XIII mit CH_3MgJ: Die Reaktion erfolgte in Analogie zu Arbeiten von E. Benary [7], C. Jutz [49] und H. Normant [19]. Zu der aus 35,5 g (0,26 Mol) Methyljodid und 6,1 g (0,25 Mol) Magnesiumspänen in Äther dargestellten Grignard-Lösung tropfte man bei 0° unter Rühren die ätherische Lösung von 15,0 g (0,09 Mol) 1-Pyrrolidino-4-methyl-penten-(1)-on-(3). Man erwärmte 3 Stunden zum Sieden und gab zur Zerlegung des gebildeten Komplexes mit NH_4Cl gesättigte Ammoniak-Lösung zu. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase nachgeäthert. Die Destillation lieferte 2,8 g (28 % d.Th.) 2-Methyl-hexen-(4)-on-(3) (XII) vom Sdp_{760} 142-146°, das nach dem IR-Spektrum mit dem Vergleichsprodukt (s. Seite 64) identisch war. Schmp. und Misch-Schmp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons lagen bei 138-139°.

(3) Umsetzung von 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) mit Acetylchlorid und Triäthylamin

Das Gemisch aus 33,5 g (0,20 Mol) 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) und 20,5 g (0,20 Mol) Triäthylamin, das bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Minuten mit 15,9 g (0,20 Mol) Acetylchlorid vereinigt wurde, lieferte 27,6 g (99 %) Triäthylamin-hydrochlorid und eine rot gefärbte Ätherlösung, die 5 Stunden mit 3 n HCl zum Sieden erhitzt wurde. Aus der Ätherphase ließ sich etwas 2-Äthyl-butanal destillieren; Schmp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons 134-135°.

Die aus der HCl-Phase gewonnene rotbraune Flüssigkeit wurde nach dem Entfernen von Piperidin über P_2O_5 im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 49 % d.Th. 1-Piperidino-4-äthyl-hexen-(1)-on-(3) als gelbes Öl vom $Sdp_{0,01}$ 119-124°, das im Eisschrank zum Teil kristallisierte.
IR-Spektrum (als Film): 1550-1570 K, 1605 K, 1655 K (vgl. Abb. 1, Seite 114).
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 295 mμ (ε = 25100).

232,0 mg Substanz: 10,98 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{13}H_{23}NO$ (209,3) Äquiv.-Gew. Ber. 209,3 Gef. 211,2

Analyse: 4,992 mg Subst.: 13,58 mg CO_2 und 4,81 mg H_2O
5,197 mg Subst.: 0,327 ccm N_2 (28°, 744 Torr)

Ber.:	C	74,59	H	11,08	N 6,69
Gef.:	C	74,24	H	10,78	N 6,98

Das mit HCl-Gas in Äther dargestellte Hydrochlorid schmolz bei 148-149° (aus Aceton). Sein Misch-Schmp. mit dem Adolphschen 3-Piperidino-2,2-diäthyl-cyclobutanon-hydrochlorid zeigte starke Depression.

Bei einem zweiten, unter Eiskühlung durchgeführten Ansatz wurde der Äther sofort vom Rohprodukt entfernt, das im IR-Spektrum (als Film) eine Cyclobutanon-Bande bei 1770 K zeigte. Die Destillation des Rohprodukts lieferte 1-Piperidino-4-äthyl-hexen-(1)-on-(3) vom $Sdp_{0,5}$ 130-135° in 58-proz. Ausbeute. Infolge der mäßigen Wasserlöslichkeit des vinylogen Amids ist beim ersten Ansatz wohl ein Teil nach der Hydrolyse in der wäßrigen Phase zurückgeblieben.

Hydrolyse des vinylogen Amids: 11,8 g (0,06 Mol) 1-Piperidino-4-äthyl-hexen-(1)-on-(3) wurden mit 50 ccm siedender konz. Salzsäure hydrolysiert, wobei sich im Laufe von 8 Stunden eine schwarze Schicht abschied. Durch Ausäthern und Destillieren erhielt man 3-Äthyl-pentanon-(2) als farblose, campherartig riechende Flüssigkeit vom Sdp_{760} 132-136° in einer Ausbeute von 2,4 g (38 % d.Th.).
IR-Spektrum (als Film): 1710 K (>C=O).
2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 58,5-59,5°.

Semicarbazon: Schmp. 132-133° (Literatur 133-134° [56]).
Analyse des Semicarbazons: $C_8H_{17}N_3O$ (171,2)

4,317 mg Subst.: 8,91 mg CO_2 und 3,88 mg H_2O
4,142 mg Subst.: 0,898 ccm N_2 (27°, 751 Torr)

Ber.:	C	56,11	H	10,01	N 24,54
Gef.:	C	56,32	H	10,06	N 24,37

Der in beträchtlicher Menge gebildete harzige, undestillierbare Destillationsrückstand wurde verworfen. In der neutralisierten HCl-Phase ließ sich Piperidin als Pikrat vom Schmp. und Misch-Schmp. 147-148° nachweisen.

(4) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Acetylchlorid und Triäthylamin

In einem orientierenden Vorversuch wurde bei nur einstündiger Zutropfdauer des Säurechlorids IR-spektroskopisch Diketen gefunden. Außerdem fand man nach Hydrolyse mit Salzsäure im sauren Ätherextrakt Isobutyraldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. und Misch-Schmp. 179-180°.

Kein Diketen entstand bei 10-stündigem Zutropfen des Acetylchlorids. Aus 73,0 g (0,52 Mol) 1-Morpholino-isobuten, 52,3 g (0,52 Mol) Triäthylamin und 44,7 g (0,57 Mol) Acetylchlorid wurden nach insgesamt 20 Stunden 64,8 g (91 %) Triäthylamin-hydrochlorid erhalten. Das Rohprodukt nach dem Abdampfen des Äthers bestand aus 82,5 g einer roten Flüssigkeit. Im IR-Spektrum (als Film) lagen Banden bei 1775 K (Vierring-Keton) und 1650 K (Amid), während die Banden des vinylogen Amids kaum auftraten.

20,1 g des Rohprodukts wurden in Äther aufgenommen und mit Wasser extrahiert. In der wäßrigen Phase konnten neben vinylogem Amid, das vielleicht durch wasserkatalysierte Umlagerung entstanden war, etwa 3 % Essigsäuremorpholid festgestellt werden. Die Konstitution der farblosen Flüssigkeit vom $Sdp_{0,2}$ 68-72° wurde durch Vergleichssynthese aus Acetylchlorid und Morpholin gesichert.

Nach der Abtrennung des Amids wurde die Ätherlösung wie

üblich mit Salzsäure behandelt. Die Ätherphase lieferte bei der Destillation spurenweise Isobutyraldehyd. Aus dem basischen Ätherextrakt wurden 7,0 g (30 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2-dimethyl-cyclobutanon (XIV) als gelbliches Öl gewonnen, das im Eisschrank erstarrte. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 40-41°.

IR-Spektrum (in KBr): 1775 K (>C=O).

UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 219 mμ (ε = 500).

Bei Zimmertemperatur sublimierte das Produkt i.Vak.; beim Stehen ging es allmählich in ein gelbes Öl über. Auf eine die Umlagerung begleitende Zersetzung deutet auch das Analysenergebnis hin.

Analyse: $C_{10}H_{17}NO_2$ (183,2)

4,100 mg Subst.: 9,65 mg CO_2 und 3,42 mg H_2O
5,213 mg Subst.: 0,359 ccm N_2 (31°, 757 Torr)
3,227 mg Subst.: 4,50 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber.:	C	65,54	H	9,35	N	7,64	O 17,46
Gef.:	C	64,23	H	9,33	N	7,72	O 18,59

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 135-137° (aus Aceton/Petroläther).

IR-Spektrum (in KBr): 1790 K (>C=O) (vgl. Abb. 2, Seite 114).

Die Ausbeute an dem Gemisch aus Vierring und vinylogem Amid betrug 52 % d.Th., wenn man die ätherische Lösung des Rohprodukts einige Male mit Wasser extrahierte und dann den Äther abdampfte. Destillationsversuche zeigten, daß sich die Cyclobutanon-Base XIV bei einem $Sdp_{0,4}$ 83-84° zu etwa 60 % überdestillieren ließ, während der Rest ($Sdp_{0,2}$ 120-124°) zu 1-Morpholino-4-methyl-penten-(1)-on-(3) (XV) umgelagert wurde. Die Ringöffnung konnte auch teilweise durch einstündiges Erwärmen auf 80° erreicht werden. Die Struktur des Umlagerungsprodukts ist durch Vergleichssynthese bewiesen (vgl. Seite 65).

(5) Umsetzung von 1-N-Methylanilino-isobuten mit Acetylchlorid und Triäthylamin

Im Verlauf von 10 Stunden wurden 32,5 g (0,20 Mol)

1-N-Methylanilino-isobuten, das noch etwas N-Methylanilin enthielt, und 20,4 g (0,20 Mol) Triäthylamin mit 17,5 g (0,22 Mol) Acetylchlorid umgesetzt. Man erhielt als Rohprodukt 30,4 g einer dunkelroten Flüssigkeit, die im IR-Spektrum eine schwache, nicht eindeutig zuzuordnende Bande im Cyclobutanon-Bereich zeigte. Zweifelsfrei ließen sich nach der gewohnten Aufarbeitung (mit Zusatz von etwas konz. HCl) Diketen und Essigsäure-N-methylanilid vom Schmp. 98-99° jeweils zu ca. 5 % isolieren. Im basischen Ätherextrakt fand man bei der Destillation neben viel N-Methylanilin ebenfalls etwas Amid und schließlich einige Tropfen einer gelben Flüssigkeit vom $Sdp_{1,5}$ 142-146°, die laut IR-Spektrum möglicherweise das Umlagerungsprodukt des Vierrings enthielt. Eine sichere Zuordnung war aber auch durch Vergleichssynthese des vinylogen Amids (vgl. Seite 65) nicht möglich.

(6) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Propionylchlorid und Triäthylamin

15,6 g (0,12 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 37,8 g (0,37 Mol) Triäthylamin und 15,1 g (0,16 Mol) Propionylchlorid setzte man bei Raumtemperatur bei einer Zutropfzeit von 5 Stunden und einer Gesamtreaktionszeit von 25 Stunden miteinander um. Dann fügte man 6,0 g (0,08 Mol) Diäthylamin zu. Erhalten wurden 19,8 g (89 %) Triäthylamin-hydrochlorid und 28,0 g eines orange gefärbten Öles, in dem sich IR-spektroskopisch Vierring, Amid, acyliertes Amid (s. Seite 23,66) und vinyloges Amid erkennen ließen. Bei der Aufarbeitung wurde ein zur Hauptsache aus Vierring, zum geringeren Teil aus vinylogem Amid bestehendes Rohbasengemisch in 75-proz. Ausbeute erhalten. Durch Destillation konnte daraus das 3-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXI) nur zu ca. 2 % d.Th. als farblose Flüssigkeit vom Sdp_2 77-79° isoliert werden, während sich der weitaus größte Teil umlagerte. IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O).

Die Ausbeutebestimmung erfolgte über die quantitative Umlagerung. Nach einstündigem Erhitzen auf 50° war die Ring-

sprengung bereits zum Teil erreicht; sie wurde durch weiteres einstündiges Erwärmen auf 75° vervollständigt. Das 1-Pyrrolidino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3) ließ sich als orangegelbes Öl vom Sdp_2 120-124° in 70-proz. Ausbeute gewinnen. Die Substanz stimmte im IR- und UV-Spektrum mit dem Vergleichsprodukt (s. Seite 65) überein.

(7) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Propionylchlorid und Triäthylamin

Innerhalb von 8 Stunden wurden 15,8 g (0,17 Mol) Propionylchlorid zur ätherischen Lösung von 17,9 g (0,13 Mol) 1-Piperidino-isobuten und 39,5 g (0,39 Mol) Triäthylamin getropft. Nach Rühren über Nacht gab man 6,3 g (0,08 Mol) Diäthylamin zu und erhielt 21,7 g (93 %) Salzniederschlag und 30,8 g Rohprodukt als gelbe Flüssigkeit. Man stellte durch das IR-Spektrum die Anwesenheit von Vierring-Keton, Amid und etwas acyliertem Amid fest. Aus 17,1 g Rohprodukt trennte man 10,2 g basische Anteile ab. Das orange gefärbte Öl bestand zwar zum größten Teil aus der Cyclobutanon-Base (ca. 60 % d.Th. Ausbeute), konnte aber auf diese Weise vom Propionsäure-diäthylamid nicht vollständig befreit werden. Auch nach der Destillation war die Amid-Bande im IR-Spektrum noch enthalten. Außerdem war ein kleiner Teil des Vierrings umgelagert worden. 3-Piperidino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXII) ging bei 68-72°/1Torr als farblose Flüssigkeit über. IR-Spektrum (als Film): 1775 K (>C=O).
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 190-191° (Zers.). Carbonyl-Bande im IR-Spektrum (in KBr) bei 1780 K.
Analyse des Hydrochlorids: $C_{12}H_{22}NOCl$ (231,8)

4,023 mg Subst.: 9,18 mg CO_2 und 3,36 mg H_2O
6,188 mg Subst.: 0,333 ccm N_2 (25°, 754 Torr)

Ber.:	C	62,18	H	9,57	N 6,04
Gef.:	C	62,27	H	9,35	N 6,11

Ein Teil des Rohprodukts wurde jeweils 1 Stunde auf 50°, 75°, 85° und 100° erwärmt. Die quantitative Umlagerung des Vierrings dürfte nach den IR-Spektren bei etwa 90°

erfolgen. 11,5 g Rohprodukt ergaben so bei der Destillation 5,6 g (58 % d.Th.) 1-Piperidino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3) als gelbes Öl vom Sdp_1 114-118°, das mit dem Vergleichspräparat (s. Seite 66) identisch war.

(8) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Propionylchlorid und Triäthylamin

Bei Raumtemperatur wurden 17,0 g (0,12 Mol) 1-Morpholino-isobuten und 37,2 g (0,36 Mol) Triäthylamin mit 14,5 g (0,16 Mol) Propionylchlorid umgesetzt. Die Zutropfzeit betrug 6 Stunden. Danach blieb das Gemisch tagelang stehen, bevor man 8,6 g (0,12 Mol) Diäthylamin zugab. Man filtrierte 18,4 g (85 %) Triäthylamin-hydrochlorid ab. Das Filtrat hinterließ 27,5 g einer gelben Flüssigkeit, die nach dem IR-Spektrum vor allem aus der Cyclobutanon-Base, Amid und acyliertem Amid bestand. Auch der basische Ätherextrakt enthielt wie bei (7) neben Vierring noch etwas Amid. Die Destillation des orangegelben Öls gelang ohne nennenswerte Umlagerung. Man erhielt 12,5 g (52 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXIII) vom Sdp_2 84-86°, das beim Abkühlen kristallisierte. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 38-39°.
IR-Spektrum (in KBr): 1775 K (>C=O).
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Nädelchen vom Schmp. 165-166° (Zers.). Carbonyl-Bande im IR-Spektrum (in KBr) bei 1785 K.
Analyse des Hydrochlorids: $C_{11}H_{20}NO_2Cl$ (233,7)

4,122 mg Subst.: 8,50 mg CO_2 und 3,22 mg H_2O
7,420 mg Subst.: 0,400 ccm N_2 (25°, 760 Torr)

Ber.:	C	56,52	H	8,63	N 5,99
Gef.:	C	56,27	H	8,74	N 6,18

Im IR-Spektrum des sauren Ätherextrakts, der 4,0 g gelbes Öl ergab, erkannte man die beiden Amide Propionsäurediäthylamid und 2-Propionyl-propionsäurediäthylamid.

Die Stabilität des Vierring-Ketons prüfte man in Erwärmungsversuchen. Es wurde je 1 Stunde auf 50°, 75°, 85°, 100° und 115° erhitzt, wobei sich das Rohprodukt allmählich rot

färbte. Erst nach dem Erwärmen auf 115° war die Cyclobutanon-Bande im IR-Spektrum praktisch verschwunden; allerdings setzte die Umlagerung schon bei 85° ein. Aus 11,3 g des quantitativ umgelagerten Rohprodukts wurden durch Destillation 5,3 g (54 % d.Th.) 1-Morpholino-2,4-dimethyl-penten-(1)-on-(3) als orangegelbes Öl vom Sdp_1 126-129° isoliert. Die Verbindung unterschied sich nicht von dem Vergleichsprodukt (s. Seite 66).

Bei einem zweiten Versuch, der ohne Zugabe von Diäthylamin durchgeführt wurde, stellte man im IR-Spektrum des Rohprodukts eine Amid-Bande fest, die möglicherweise auf die Anwesenheit von Propionsäure-morpholid zurückzuführen ist.

(9) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Isovaleriansäurechlorid und Triäthylamin

Innerhalb von 6 Stunden tropfte man zum Gemisch aus 14,6 g (0,11 Mol) 1-Piperidino-isobuten und 31,8 g (0,31 Mol) Triäthylamin 16,4 g (0,14 Mol) Isovaleriansäurechlorid, rührte bei 20° über Nacht und gab dann 7,5 g (0,10 Mol) Diäthylamin zu. Die Ausbeute an Triäthylamin-hydrochlorid betrug 16,8 g (90 %). Im IR-Spektrum des Rohprodukts wurden neben Vierring Amid und acyliertes Amid festgestellt. Aus dem Basenextrakt konnte 3-Piperidino-2,2-dimethyl-4-isopropyl-cyclobutanon (XXIV) praktisch ohne Umlagerung als farblose Flüssigkeit vom Sdp_1 72-75° in einer Ausbeute von 44 % d.Th. überdestilliert werden. In geringer Menge war dem Produkt Isovaleriansäure-diäthylamid beigemengt.
IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O).
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 167-168° (Zers.). Carbonyl-Bande im IR-Spektrum (in KBr) bei 1780 K.
Analyse des Hydrochlorids: $C_{14}H_{26}NOCl$ (259,8)

4,124 mg Subst.: 9,82 mg CO_2 und 3,80 mg H_2O
7,450 mg Subst.: 0,356 ccm N_2 (25°, 760 Torr)

Ber.:	C	64,71	H	10,09	N 5,39
Gef.:	C	64,98	H	10,31	N 5,48

(10) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Phenoxyacetylchlorid und Triäthylamin

15,9 g (0,11 Mol) 1-Morpholino-isobuten und 35,0 g (0,35 Mol) Triäthylamin wurden bei 20° im Laufe von 8 Stunden mit 21,4 g (0,13 Mol) Phenoxyacetylchlorid vereinigt. Ein Zusatz von Diäthylamin unterblieb. Neben 16,9 g (98 %) Triäthylamin-hydrochlorid wurden als Rohprodukt 35,1 g einer schmierigen braunen Masse erhalten. 17,0 g behandelte man wie üblich mit Salzsäure und konnte so 8,2 g (54 % d.Th.) 3-Morpholino-4-phenoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon in Form gelblicher Kristalle erhalten. Aus Petroläther große farblose Nadeln vom Schmp. 112-113°.

IR-Spektrum (in KBr): 1780 K (>C=O) (vgl. Abb. 3, Seite 114).

UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 227 mμ (ε = 1100), λ_{max} = 270 mμ (ε = 1060).

201,2 mg Substanz: 7,29 ccm 0,1 n $HClO_4$

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275,3) Äquiv.-Gew. Ber. 275,3 Gef. 275,7

Analyse: 4,409 mg Subst.: 11,27 mg CO_2 und 3,02 mg H_2O
6,048 mg Subst.: 0,275 ccm N_2 (24°, 756 Torr)
3,749 mg Subst.: 4,96 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber.:	C	69,79	H	7,69	N	5,09	O 17,43
Gef.:	C	69,76	H	7,66	N	5,20	O 17,64

(11) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Phenoxyacetylchlorid und Triäthylamin

Analog zu (10) brachte man 11,2 g (0,08 Mol) 1-Piperidino-isobuten, 24,2 g (0,24 Mol) Triäthylamin und 17,8 g (0,10 Mol) Phenoxyacetylchlorid zur Reaktion. Nach der Umsetzung wurden 3,8 g (0,05 Mol) Diäthylamin zugegeben. Man erhielt 13,2 g (92 %) Triäthylamin-hydrochlorid und eine halbfeste orangegelbe Masse, die im IR-Spektrum Vierring und etwas Amid erkennen ließ. Die übliche Aufarbeitung lieferte gelbliche Kristalle von 3-Piperidino-4-phenoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon in 77-proz. Ausbeute. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 82-83°.

IR-Spektrum (in KBr): 1770 K (>C=O).

137,2 mg Substanz: 4,955 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{17}H_{23}NO_2$ (273,4) Äquiv.-Gew. Ber. 273,4 Gef. 277,0
Analyse: 5,864 mg Subst.: 0,272 ccm N_2 (26°, 747 Torr)
Ber. N 5,12 Gef. N 5,20

(12) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Chloracetylchlorid und Triäthylamin

Bei einer Zutropfzeit von 3 Stunden wurden bei 20° 17,1 g (0,12 Mol) 1-Morpholino-isobuten, 13,5 g (0,13 Mol) Triäthylamin und 15,1 g (0,13 Mol) Chloracetylchlorid umgesetzt. Es trat rasch starke Braunfärbung ein. Der Salzniederschlag war teilweise hygroskopisch; er enthielt vermutlich neben Triäthylamin-hydrochlorid das Hydrochlorid des Enamins, zumal die Ausbeute bei 110 % lag. Das Rohprodukt war eine rotbraune Flüssigkeit, deren sauer/basische Aufarbeitung in geringer Ausbeute zu einem dunklen harzigen Produkt führte. Auch bei der Destillation des Rohprodukts wurde unter Zersetzung nur ein dunkles Öl mit weitem Siedebereich erhalten. Im Eisschrank erstarrte das Rohprodukt allmählich zu einer halbfesten Masse, aus der man durch Abpressen auf Ton in 30-proz. Ausbeute bräunliche Kristalle von 4-Chlor-3-morpholino-2,2-dimethyl-cyclobutanon isolieren konnte. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 80-81°. IR-Spektrum (in KBr): 1795 K (>C=O). Die kurzwellige Verschiebung der Carbonyl-Bande dürfte vom induktiven Effekt des Chloratoms herrühren.
108,6 mg Substanz: 5,06 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{10}H_{16}NO_2Cl$ (217,7) Äquiv.-Gew. Ber. 217,7 Gef. 214,5

(13) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Acetoxyacetylchlorid und Triäthylamin

18,6 g (0,14 Mol) Acetoxyacetylchlorid tropfte man innerhalb von 9 Stunden bei Raumtemperatur zur Ätherlösung von 14,6 g (0,10 Mol) 1-Morpholino-isobuten und 31,8 g (0,31 Mol) Triäthylamin. Nach Rühren über Nacht wurde das bräunliche, quantitativ ausgefallene Salz abfiltriert. Als Roh-

produkt erhielt man eine schmierige braune Masse. Ein kleiner Teil wurde auf Ton abgepreßt und lieferte in etwa 60-proz. Ausbeute bräunliche Kristalle von 3-Morpholino-4-acetoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon. Aus Petroläther schöne farblose Nadeln vom Schmp. 95-96°.
IR-Spektrum (in KBr): 1775 K (>C=O), 1740 K (Ester) (vgl. Abb. 4, Seite 115).

Bei der sauer/basischen Trennung des Rohprodukts trat Zersetzung ein unter Bildung eines zähen, rotbraunen Öls, das im IR-Spektrum nur noch eine schwache Cyclobutanon-Bande aufwies.

(14) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Acetoxyacetylchlorid und Triäthylamin

Aus 11,1 g (0,08 Mol) 1-Piperidino-isobuten, 24,2 g (0,24 Mol) Triäthylamin, 14,3 g (0,10 Mol) Acetoxyacetylchlorid und 3,9 g (0,05 Mol) Diäthylamin entstanden bei einer Zutropfzeit von 4 Stunden und einer Gesamtreaktionszeit von 15 Stunden 13,3 g (92 %) Triäthylamin-hydrochlorid und 23,0 g eines dunklen Öls, das beim Kühlen erstarrte. Sein IR-Spektrum ließ die Cyclobutanon-Base und wenig Amid erkennen. Man verzichtete auf die übliche Aufarbeitung, da sich das analoge Vierring-Keton in (13) dabei in ungeklärter Weise veränderte. Das feste Rohprodukt lieferte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle in 77-proz. Ausbeute 3-Piperidino-4-acetoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon als farblose Kristalle vom Schmp. 55-56°.
IR-Spektrum (in KBr): 1785 K (>C=O), 1745 K (Ester).
Die Verbindung ging bei Raumtemperatur allmählich in ein gelbes und schließlich schwarzes Öl über. Auf diese Zersetzlichkeit dürfte auch das unbefriedigende Analysenergebnis zurückzuführen sein.

Analyse: $C_{13}H_{21}NO_3$ (239,3)

4,328 mg Subst.: 10,59 mg CO_2 und 3,48 mg H_2O
6,383 mg Subst.: 0,313 ccm N_2 (25°, 770 Torr)

Ber.:	C	65,24	H	8,85	N 5,85
Gef.:	C	66,77	H	9,00	N 5,69

(15) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Phthalimido-acetylchlorid und Triäthylamin

Wegen der Schwerlöslichkeit des Säurechlorids in Äther wurde hier absol. Benzol verwendet. Umgesetzt wurden 7,6 g (0,05 Mol) 1-Piperidino-isobuten, 16,6 g (0,16 Mol) Triäthylamin, 16,5 g (0,07 Mol) Phthalimido-acetylchlorid und 3,9 g (0,05 Mol) Diäthylamin. Das Säurechlorid tropfte man bei 20° innerhalb von 3 Stunden zu. Neben dem quantitativ gebildeten Triäthylamin-hydrochlorid wurden 20,6 g festes gelbes Rohprodukt erhalten, das laut IR-Spektrum abgesehen von wenig Amid aus der Cyclobutanon-Base bestand. Man kristallisierte ohne vorherige sauer/basische Trennung aus Petroläther/Benzol um und erhielt 16,3 g (90 % d.Th.) 3-Piperidino-4-phthalimido-2,2-dimethyl-cyclobutanon als farblose Kristalle vom Schmp. 146-147°.

IR-Spektrum (in KBr): 1790 K (>C=O); 1710 K, 1755 K (Phthalimid).

Analyse: $C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,4)

4,705 mg Subst.: 12,09 mg CO_2 und 2,88 mg H_2O
5,770 mg Subst.: 0,418 ccm N_2 (25°, 770 Torr)
3,831 mg Subst.: 4,17 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber.:	C	69,92	H	6,79	N	8,58	O	14,71
Gef.:	C	70,15	H	6,85	N	8,40	O	14,51

(16) Umsetzung von 1-Piperidino-propen-(1) mit Propionylchlorid und Triäthylamin

Bei Eiskühlung tropfte man im Verlauf von 4 Stunden 3,9 g (0,04 Mol) Propionylchlorid zum Gemisch von 4,7 g (0,04 Mol) 1-Piperidino-propen-(1) und 7,6 g (0,08 Mol) Triäthylamin. Nach 18-stündigem Rühren bei 0 bis -10° filtrierte man 5,6 g (98 %) Triäthylamin-hydrochlorid ab. Als Rohprodukt fiel ein gelbes Öl an, dessen IR-Spektrum die Cyclobutanon-Bande bei 1770 K und die Banden des vinylogen Amids enthielt. Bei der Destillation trat vollständige Ringöffnung ein. Man isolierte 3,7 g (54 % d.Th.) 1-Piperidino-2-methyl-penten-(1)-on-(3) (XXVII) als gelbes Öl vom

$Sdp_{0,1}$ 108-110°, das langsam erstarrte. Aus Petroläther gelbliche Kristalle vom Schmp. 48-49°.
IR-Spektrum (in KBr): 1585 K, 1625 K.
294,2 mg Substanz: 15,99 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{11}H_{19}NO$ (181,3) Äquiv.-Gew. Ber. 181,3 Gef. 184,0

Die Substanz wurde in Methanol der Ozonolyse unterworfen. Nach Hydrierung mit Pd ging bei der Destillation Pentandion-(2,3) mit dem Methanol über. Aus der gelben Lösung wurde das Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon gefällt. Orangerote Nädelchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 278-280°.

(17) Umsetzung von 1-Piperidino-buten-(1) mit Propionylchlorid und Triäthylamin

Analog zu (16) wurden aus 5,8 g (0,04 Mol) 1-Piperidino-buten-(1), 8,5 g (0,09 Mol) Triäthylamin und 4,3 g (0,05 Mol) Propionylchlorid bei 0° 6,0 g (94 %) Triäthylamin-hydrochlorid und ein gelbliches Öl erhalten. Im IR-Spektrum erkannte man Vierring-Keton (1765 K) und vinyloges Amid. Die Cyclobutanon-Base lagerte sich sowohl bei der Destillation als auch beim Versuch der sauer/basischen Trennung um. Aus dem Rohprodukt konnten nach einem Vorlauf 4,6 g (56 % d.Th.) gelbliches Öl vom $Sdp_{0,1}$ 111-113° überdestilliert werden, das die charakteristischen IR-Banden der vinylogen Amide zeigte und vermutlich aus einem Gemisch von 1-Piperidino-2-methyl-hexen-(1)-on-(3) (XXVIII) und 1-Piperidino-2-äthyl-penten-(1)-on-(3) (XXIX) bestand. Im Eisschrank erstarrten 2,3 g des Gemischs. Farblose Nadeln vom Schmp. 43-45° (aus Petroläther).
IR-Spektrum (in KBr): 1580 K, 1625 K.
245,5 mg Substanz: 12,43 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{12}H_{21}NO$ (195,3) Äquiv.-Gew. Ber. 195,3 Gef. 197,5

Das Festprodukt wurde wie in (16) durch Ozon gespalten. Man erhielt Hexandion-(3,4), was Struktur XXIX für die Substanz beweist.
Osazon: Schmp. 160-161° (Literatur 161° [94]).
Bis-semicarbazon: Schmp. 270° (Zers.) (Literatur 270° [94]).

(18) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Die meisten der folgenden Vierring-Synthesen wurden analog zu nachstehender Beschreibung durchgeführt.

Die Lösung von 55,2 g (0,44 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten und 89,3 g (0,88 Mol) Triäthylamin in 80 ccm Benzol wurde bei 60° unter Rühren innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 57,6 g (0,54 Mol) Isobutyrylchlorid in 80 ccm Benzol versetzt. Anschließend erhitzte man 15 Stunden zum Sieden und filtrierte dann 72,2 g (97 %) Triäthylamin-hydrochlorid ab. Das Filtrat wurde der sauer/basischen Trennung unterworfen. Der Basenextrakt, ein rasch erstarrendes Öl, wurde im Säbelkolben destilliert. 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) ging bei 69-71°/0,05 Torr über. Wegen der starken Neigung zur Sublimation ist die Destillation im Wasserstrahlvakuum zweckmäßiger. XXX wurde so in 76-proz. Ausbeute beim Sdp_{10} 96-100° erhalten. Bei Normaldruck ist die Destillation bei 167-175° unter geringer Zersetzung möglich. Farblose Kristalle vom Schmp. 54-55° (aus Petroläther). IR-Spektrum (in KBr): 1770 K (>C=O).
Analyse: $C_{12}H_{21}NO$ (195,3)

4,452 mg Subst.: 12,07 mg CO_2 und 4,30 mg H_2O
4,930 mg Subst.: 0,298 ccm N_2 (23°, 766 Torr)
3,225 mg Subst.: 1,97 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber.:	C	73,79	H	10,84	N	7,17	O 8,19
Gef.:	C	73,99	H	10,81	N	7,02	O 8,14

Führte man die Umsetzung bei 20° in Äther durch, so fiel die Ausbeute an der Cyclobutanon-Base auf 56 % d.Th.. Die Abscheidung von Triäthylamin-hydrochlorid war unvollständig. Im Rohprodukt stellte man IR-spektroskopisch Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) fest.

(19) Umsetzung von 1-Hexamethylenimino-isobuten mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

52,5 g (0,34 Mol) 1-Hexamethylenimino-isobuten, 69,2 g (0,69 Mol) Triäthylamin und 48,3 g (0,45 Mol) Isobutyryl-

chlorid lieferten unter denselben Bedingungen wie in (18) in quantitativer Ausbeute Triäthylamin-hydrochlorid. Die Destillation des Basenextrakts ergab 60,3 g (78 % d.Th.) 3-Hexamethylenimino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon als farblose Flüssigkeit vom $Sdp_{0,3}$ 87-90°.
IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O).
519,6 mg Substanz: 22,83 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{25}NO$ (223,4) Äquiv.-Gew. Ber.: 223,4 Gef.: 227,6
Pikrat: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 160-162° (Zers.).
Analyse des Pikrats: $C_{20}H_{28}N_4O_8$ (452,5)

4,013 mg Subst.: 7,787 mg CO_2 und 2,300 mg H_2O
3,925 mg Subst.: 0,435 ccm N_2 (29°, 746 Torr)
2,630 mg Subst.: 0,752 mg O

Ber.:	C	53,09	H	6,24	N	12,38	O 28,29
Gef.:	C	52,96	H	6,41	N	12,31	O 28,58

(20) Umsetzung von 1-Piperidino-isobuten mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Bei der Umsetzung von 54,0 g (0,39 Mol) 1-Piperidino-isobuten, 78,8 g (0,78 Mol) Triäthylamin und 55,8 g (0,52 Mol) Isobutyrylchlorid tropfte man das Säurechlorid im Laufe von 4 Stunden zu und erhitzte 12 Stunden zum Sieden. Es wurden 74,0 g (100 %) Triäthylamin-hydrochlorid abgeschieden. Nach gewohnter Aufarbeitung erhielt man 59,5 g (73 % d.Th.) 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon als farbloses Öl vom $Sdp_{0,2}$ 67-69° (Sdp_{10} 110-112°), das laut IR-Spektrum noch eine Spur eines Amids enthielt (s. Seite 32). Im Eisschrank kristallisierte die Verbindung zu farblosen Nadeln vom Schmp. ca. 20°.
IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O), 1645 K (Amid, schw.).
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Prismen vom Schmp. 235-236° (Zers.). Carbonyl-Bande im IR-Spektrum (in KBr) bei 1785 K.
Analyse des Hydrochlorids: $C_{13}H_{24}NOCl$ (245,8)

4,300 mg Subst.: 10,025 mg CO_2 und 3,780 mg H_2O
7,459 mg Subst.: 0,391 ccm N_2 (30°, 736 Torr)

3,595 mg Subst.: 0,230 mg O
10,67 mg Subst.: 1,545 mg Cl

Ber.:	C	63,52	H	9,84	N	5,70	O	6,51	Cl 14,43
Gef.:	C	63,60	H	9,84	N	5,73	O	6,39	Cl 14,5

(21) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Analog zu (20) wurden 43,9 g (0,31 Mol) 1-Morpholino-isobuten, 62,6 g (0,62 Mol) Triäthylamin und 42,0 g (0,39 Mol) Isobutyrylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Ausbeute an Triäthylamin-hydrochlorid war quantitativ. Der Basenextrakt hinterließ 41,4 g gelbliche Kristalle, die bei der Destillation 37,8 g (57 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) als farbloses, rasch kristallisierendes Öl vom $Sdp_{0,3}$ 88-91° lieferten. Aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 57-58°.
IR-Spektrum (in KBr): 1770 K (>C=O).
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 217 mμ (ε = 370).
Analyse: $C_{12}H_{21}NO_2$ (211,3)

4,218 mg Subst.: 10,60 mg CO_2 und 3,73 mg H_2O
4,962 mg Subst.: 0,302 ccm N_2 (24°, 736 Torr)

Ber.:	C	68,21	H	10,02	N	6,63
Gef.:	C	68,58	H	9,90	N	6,78

In Äther entstanden bei 20° wegen der unvollständigen Keten-Generierung nur 27 % an Cycloadditionsprodukt. Im sauren Ätherextrakt konnten hier IR-spektroskopisch Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3) und Isobuttersäure festgestellt werden. Im IR-Spektrum des Rohprodukts waren ferner die Banden von Isobuttersäureanhydrid zu erkennen.

(22) Umsetzung von 1-N-Methylanilino-isobuten mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

9,4 g (0,06 Mol) 1-N-Methylanilino-isobuten und 11,8 g (0,12 Mol) Triäthylamin versetzte man bei 70° innerhalb von 3 Stunden mit 7,3 g (0,07 Mol) Isobutyrylchlorid. Nachdem

man 16 Stunden am Rückfluß erhitzt hatte, waren 88 % Triäthylamin-hydrochlorid ausgefallen. Der basische Extrakt enthielt nach dem IR-Spektrum nur wenig Vierring-Keton. Die Destillation lieferte 5,6 g N-Methylanilin, was 89 % unverändertem Enamin entspricht. Bei 95-102°/0,3 Torr gingen 0,4 g gelbes Öl über, das sich laut IR-Spektrum aus der Cyclobutanon-Base (1775 K), wenig N-Methylanilin und evtl. wenig Isobuttersäure-N-methylanilid zusammensetzte. 3-(N-Methylanilino)-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXIII) war zu ca. 2 % d.Th. entstanden.

(23) Umsetzung von Pyrrolidinomethylen-cyclohexan mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

Bei der Umsetzung von 8,4 g (0,05 Mol) Pyrrolidinomethylen-cyclohexan, 10,3 g (0,10 Mol) Triäthylamin und 7,5 g (0,07 Mol) Isobutyrylchlorid wurde 15 Stunden auf 80° erhitzt. Neben 8,2 g (95 %) Salzniederschlag fielen im Basenextrakt 12,5 g gelbe Kristalle an. Bei der Destillation im Säbelkolben erhielt man 9,7 g (81 % d.Th.) 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4,4-pentamethylen-cyclobutanon (XXXVI) vom $Sdp_{0,03}$ 88-90° als farblose Kristallmasse, die bei 67-69° schmolz. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 70-71°.
IR-Spektrum (in KBr): 1760 K (>C=O).
Analyse: $C_{15}H_{25}NO$ (235,4)

4,030 mg Subst.: 11,36 mg CO_2 und 3,84 mg H_2O
9,072 mg Subst.: 0,491 ccm N_2 (31°, 749 Torr)
1,047 mg Subst. + 9,863 mg Campher: t=18,4° (K=34,9)

Ber.:	C	76,54	H	10,71	N	5,95	Mol.-Gew.: 235
Gef.:	C	76,93	H	10,66	N	5,99	Mol.-Gew.: 201

(24) Umsetzung von 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1) mit Isobutyrylchlorid und Triäthylamin

36,8 g (0,22 Mol) 1-Morpholino-2-äthyl-buten-(1), 44,0 g (0,44 Mol) Triäthylamin und 27,7 g (0,26 Mol) Isobutyrylchlorid lieferten bei 15-stündigem Erhitzen 34,7 g (97 %) Triäthylamin-hydrochlorid und 18,2 g orange gefärbtes Öl im Basen-

extrakt. Durch Destillation erhielt man bei 91-93°/0,1 Torr 11,3 g (21 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2-dimethyl-4,4-diäthyl-cyclobutanon (XXXII), das beim Abkühlen kristallisierte. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 39-40°.
IR-Spektrum (in KBr): 1765 K (>C=O).
UV-Spektrum (in Hexan): λ_{max} = 217 mμ (ε = 440).
158,5 mg Substanz: 6,61 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{25}NO_2$ (239,4) Äquiv.-Gew. Ber. 239,4 Gef. 239,6
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Nädelchen vom Schmp. 219-220° (Zers.).
Analyse des Hydrochlorids: $C_{14}H_{26}NO_2Cl$ (275,8)

4,089 mg Subst.: 9,015 mg CO_2 und 3,440 mg H_2O

Ber.:	C	60,96	H	9,50
Gef.:	C	60,17	H	9,42

In ätherischer Lösung fand die Cycloaddition bei 20° nur zu 7,5 % d.Th. statt. Als Hauptprodukt entstand Tetramethyl-cyclobutandion-(1,3). Außerdem wurde Isobutyraldehyd aus unverändertem Enamin erhalten.

(25) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Diäthylacetylchlorid und Triäthylamin

Zum Gemisch aus 31,1 g (0,25 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten und 50,5 g (0,50 Mol) Triäthylamin wurden während 4 Stunden 37,0 g (0,28 Mol) Diäthylacetylchlorid getropft. Durch 14-stündiges Kochen konnten 36,7 g (97 %) Triäthylamin-hydrochlorid abgeschieden werden. Aus dem Basenextrakt isolierte man 43,4 g (78 % d.Th.) des gelblichen 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4,4-diäthyl-cyclobutanons (XXXV) vom $Sdp_{0,2}$ 84-87°. Das Produkt enthielt geringe Mengen eines Amids (s. Seite 32). Im Eisschrank bildete die Base farblose Kristalle, die bei ca. 25° schmolzen.
IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O), 1640 K (Amid, schw.).
318,5 mg Substanz: 14,10 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{25}NO$ (223,4) Äquiv.-Gew. Ber. 223,4 Gef. 225,8

Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Nädelchen vom Schmp. 219-220° (Zers.).
Analyse des Hydrochlorids: $C_{14}H_{26}NOCl$ (259,8)

5,171 mg Subst.: 12,325 mg CO_2 und 4,610 mg H_2O
3,490 mg Subst.: 0,180 ccm N_2 (25°, 728 Torr)

Ber.:	C	64,72	H	10,09	N 5,39
Gef.:	C	65,06	H	9,98	N 5,65

(26) Umsetzung von 1-Morpholino-isobuten mit Diäthylacetylchlorid und Triäthylamin

Aus 16,5 g (0,12 Mol) 1-Morpholino-isobuten, 23,6 g (0,23 Mol) Triäthylamin und 17,3 g (0,13 Mol) Diäthylacetylchlorid entstanden in 18-stündiger Reaktion bei 80° neben 91 % Triäthylamin-hydrochlorid 7,4 g (26 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2-dimethyl-4,4-diäthyl-cyclobutanon (XXXII), das bei 92-94°/0,15 Torr destilliert wurde. Das Produkt war identisch mit dem in (24) dargestellten. Schmp. und Misch-Schmp. 39-40°.

Dieselbe Verbindung war durch Reaktion bei Raumtemperatur in Äther nur zu 6 % d.Th. zu erhalten.

(27) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit 2-Äthyl-capronsäurechlorid und Triäthylamin

24,7 g (0,20 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten und 40,0 g (0,40 Mol) Triäthylamin wurden mit 38,6 g (0,24 Mol) 2-Äthyl-capronsäurechlorid versetzt und 15 Stunden erhitzt. Die Ausbeute an Triäthylamin-hydrochlorid betrug 32,0 g (98 %). Bei der Destillation des basischen Extrakts konnten 34,7 g (70 % d.Th.) 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4-äthyl-4-butyl-cyclobutanon (XXXIV) als farblose Flüssigkeit vom $Sdp_{0,2}$ 100-102° erhalten werden.
IR-Spektrum (als Film): 1770 K (>C=O).
Hydrochlorid: Aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 191-192° (Zers.). Carbonyl-Bande im IR-Spektrum (in KBr) bei 1780 K.
Analyse des Hydrochlorids: $C_{16}H_{30}NOCl$ (287,9)

4,100 mg Subst.: 10,00 mg CO_2 und 3,72 mg H_2O
7,294 mg Subst.: 0,312 ccm N_2 (24°, 751 Torr)

Ber.:	C	66,76	H	10,50	N	4,87
Gef.:	C	66,56	H	10,15	N	4,85

(28) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Cyclohexancarbonsäurechlorid und Triäthylamin

Zum Gemisch aus 9,3 g (0,07 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten und 15,0 g (0,15 Mol) Triäthylamin wurden innerhalb von 4 Stunden 11,9 g (0,08 Mol) Cyclohexancarbonsäurechlorid getropft. Nach 14-stündigem Erhitzen zum Sieden erhielt man 11,2 g (100 %) Triäthylamin-hydrochlorid. Durch sauer/basische Trennung wurde 3-Pyrrolidino-2,2-dimethyl-4,4-pentamethylen-cyclobutanon (XXXVI) vom $Sdp_{0,1}$ 95-97° und Schmp. 70-71° in einer Ausbeute von 12,6 g (72 % d.Th.) isoliert. Die Verbindung stimmte mit der in (23) synthetisierten Vierring-Base überein. Der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

(29) Umsetzung von Pyrrolidinomethylen-cyclohexan mit Cyclohexancarbonsäurechlorid und Triäthylamin

24,5 g (0,15 Mol) Pyrrolidinomethylen-cyclohexan, 30,1 g (0,30 Mol) Triäthylamin und 24,0 g (0,16 Mol) Cyclohexancarbonsäurechlorid wurden in 16-stündiger Reaktion bei 80° umgesetzt. Nach Absaugen vom Salzniederschlag (22,6 g = 100 %) wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Die feste gelbe Masse destillierte man im Säbelkolben. 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-dipentamethylen-cyclobutanon (XXXVII) erhielt man bei 134-138°/0,05 Torr in einer Ausbeute von 30,5 g (74 % d.Th.). Farblose Nädelchen vom Schmp. 115-117° (aus Petroläther). IR-Spektrum (in KBr): 1750 K (>C=O) (vgl. Abb. 5, Seite 115).
260,4 mg Substanz: 9,46 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{18}H_{29}NO$ (275,4) Äquiv.-Gew. Ber. 275,4 Gef. 275,2

Analyse: 3,965 mg Subst.: 11,415 mg CO_2 und 3,810 mg H_2O
4,404 mg Subst.: 0,205 ccm N_2 (30°, 742 Torr)
4,945 mg Subst.: 0,281 mg O

Ber.:	C	78,49	H	10,61	N	5,09	O	5,81
Gef.:	C	78,58	H	10,75	N	5,13	O	5,68

Beim Versuch der sauer/basischen Trennung fiel das in Wasser schwerlösliche Hydrochlorid der Cyclobutanon-Base aus. Durch Abfiltrieren und Auswaschen des Salzes und anschließende Behandlung mit Natronlauge konnte XXXVII ziemlich rein erhalten werden.

(30) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit α-Chlor-propionsäurechlorid und Triäthylamin

Die Umsetzung zwischen 12,9 g (0,10 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 20,8 g (0,21 Mol) Triäthylamin und 14,4 g (0,11 Mol) α-Chlor-propionsäurechlorid wurde in Benzol bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach insgesamt 30 Stunden saugte man vom quantitativ gebildeten Salz ab und verdampfte das Benzol i.Vak.. Das erhaltene rote Öl erstarrte im Eisschrank. Im IR-Spektrum zeigte es eine starke Bande bei 1780 K. Nach der sauer/basischen Trennung erhielt man gelbbraune Kristalle, die im Säbelkolben destilliert wurden. 4-Chlor-3-pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXXVIII) vom $Sdp_{0,01}$ 59-64° wurde in schönen farblosen Kristallen gewonnen. Die Ausbeute lag bei 72 % d.Th.. Aus Petroläther derbe farblose Nadeln vom Schmp. 74,5-76,5°.

IR-Spektrum (in KBr): 1780 K (>C=O) (vgl. Abb. 6, Seite 115).

266,9 mg Substanz: 12,04 ccm 0,1 n $HClO_4$

$C_{11}H_{18}NOCl$ (215,7) Äquiv.-Gew. Ber. 215,7 Gef. 221,7

Analyse: 3,960 mg Subst.: 8,907 mg CO_2 und 3,011 mg H_2O
7,492 mg Subst.: 0,439 ccm N_2 (28°, 740 Torr)
1,870 mg Subst.: 0,137 mg O
9,83 mg Subst.: 1,590 mg Cl

Ber.:	C	61,24	H	8,41	N	6,49	O	7,42	Cl	16,44
Gef.:	C	61,37	H	8,51	N	6,46	O	7,33	Cl	16,17

(31) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit O-Acetyl-mandelsäurechlorid und Triäthylamin

7,0 g (0,055 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 11,4 g (0,11 Mol) Triäthylamin und 13,1 g (0,06 Mol) O-Acetyl-mandelsäurechlorid wurden in Äther bei 20° umgesetzt. Nach 30 Stunden

waren 8,3 g (98 %) Triäthylamin-hydrochlorid ausgefallen. Das Rohprodukt nach Entfernen des Äthers i.Vak. war eine schmierige gelbbraune Masse, die bei der Destillation Zersetzung erlitt. Eine sauer/basische Trennung wurde wegen der Instabilität der in (13) erhaltenen Cyclobutanon-Base nicht durchgeführt. Durch Umkristallisieren des Rohprodukts aus Äther isolierte man 3-Pyrrolidino-4-acetoxy-2,2-dimethyl-4-phenyl-cyclobutanon (XXXIX) in Form bräunlicher Kristalle. Die Ausbeute von 58 % d.Th. dürfte die Mindestausbeute darstellen. Aus Petroläther konnten durch mehrmaliges Umkristallisieren farblose Nädelchen vom Schmp. 127-128° gewonnen werden.

IR-Spektrum (in KBr): 1780 K (>C=O), 1745 K als Schulter (Ester).

Analyse: $C_{18}H_{23}NO_3$ (301,4)

4,320 mg Subst.: 11,335 mg CO_2 und 2,980 mg H_2O
6,188 mg Subst.: 0,264 ccm N_2 (28°, 733 Torr)
4,743 mg Subst.: 0,760 mg O

Ber.:	C	71,73	H	7,69	N	4,65	O 15,93
Gef.:	C	71,60	H	7,72	N	4,66	O 16,03

(32) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit α-Phenyl-buttersäurechlorid und Triäthylamin

Die Umsetzung von 19,8 g (0,16 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 31,9 g (0,32 Mol) Triäthylamin und 31,7 g (0,17 Mol) α-Phenyl-buttersäurechlorid wurde bei 80° in 16 Stunden durchgeführt. Es fielen 23,5 g (98 %) Triäthylamin-hydrochlorid aus. Bei Zugabe von 2 n HCl zum Filtrat setzte sich ein rotes Öl ab. HCl-Phase und Öl wurden mit überschüssiger Natronlauge behandelt und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers erhielt man 26,4 g eines zähen roten Öles, das im IR-Spektrum (als Film) Banden bei 1745 K, 1700 K und 1640 K, aber keine Cyclobutanon-Bande zeigte. Auf eine weitere Untersuchung wurde verzichtet.

(33) Umsetzung von 1-Pyrrolidino-isobuten mit Diphenylacetylchlorid und Triäthylamin

Analog zu (32) wurden 10,8 g (0,09 Mol) 1-Pyrrolidino-isobuten, 25,8 g (0,26 Mol) Triäthylamin und 25,5 g (0,11 Mol) Diphenylacetylchlorid in siedendem Benzol zur Reaktion gebracht. Neben 85 % Triäthylamin-hydrochlorid entstand als Rohprodukt ein zähes rotes Öl, das im IR-Spektrum (als Film) Banden bei 1715 K und 1745 K aufwies. Nach sauer/basischer Trennung absorbierte das erhaltene rote Harz, das nicht näher untersucht wurde, bei 1710 K und 1745 K (als Film).

F. Reduktionen von Cyclobutanon-Basen

(1) Reduktion von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon

Die Suspension von 3,4 g (0,10 Mol) techn. Lithium-alanat in Äther versetzte man im Stickstoff-Strom unter Rühren bei 20° innerhalb von 45 Minuten mit der Ätherlösung von 9,7 g (0,05 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX), wobei schwache Erwärmung eintrat. Nach 5-stündigem Erhitzen zum Sieden wurden 10 ccm Essigester, dann unter Eiskühlung 30 ccm Wasser zugetropft. Der Hydroxyd-Niederschlag setzte sich als schmierige Fällung an der Kolbenwand ab. Die Ätherlösung hinterließ farblose sternförmige Kristalle. Aus Petroläther erhielt man 9,1 g (94 % d.Th.) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLII) als farblose Nadeln vom Schmp. 76-78°.

IR-Spektrum (in KBr): 3300 K (OH).

216,6 mg Substanz: 10,78 ccm 0,1 n $HClO_4$

$C_{12}H_{23}NO$ (197,3) Äquiv.-Gew. Ber. 197,3 Gef. 201,0

Analyse: 3,725 mg Subst.: 9,950 mg CO_2 und 3,935 mg H_2O
8,333 mg Subst.: 0,535 ccm N_2 (30°, 742 Torr)
4,965 mg Subst.: 0,403 mg O

Ber.:	C	73,04	H	11,75	N	7,10	O 8,11
Gef.:	C	72,90	H	11,82	N	7,09	O 8,11

3,6 g des Alkohols wurden in 40 ccm 2 n HCl 2 Stunden auf 60-70° erwärmt. Nach dem Neutralisieren konnte das Produkt quantitativ zurückgewonnen werden. Bei 2-stündigem Erwärmen in Äthanol mit überschüssiger 2 n NaOH auf 60-70° trat ebenfalls keine Veränderung ein.

(2) Reduktion von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon

Analog zu (1) wurden 3,65 g (0,02 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) mit 1,3 g (0,04 Mol) $LiAlH_4$ reduziert. Es fiel ein gelbliches Öl an, das rasch kristallisierte. Aus Petroläther wurden 3,6 g (96 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLIII) als farblose Kristalle vom Schmp. 98-102° gewonnen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther zur Analyse schmolzen die farblosen Prismen bei 100,5-103°.
IR-Spektrum (in KBr): 3420 K (OH).
313,8 mg Substanz: 14,46 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{12}H_{23}NO_2$ (213,3) Äquiv.-Gew. Ber. 213,3 Gef. 217,0

Analyse: 4,092 mg Subst.: 10,130 mg CO_2 und 4,027 mg H_2O
8,314 mg Subst.: 0,496 ccm N_2 (31°, 744 Torr)
4,211 mg Subst.: 0,628 mg O

Ber.:	C	67,56	H	10,87	N	6,57	O 15,00
Gef.:	C	67,54	H	11,01	N	6,57	O 14,92

G. Grignard-Reaktionen von Cyclobutanon-Basen

(1) Allgemeine Arbeitsweise

In einem ausgeheizten Dreihalskolben stellte man unter Stickstoff aus Magnesiumspänen und der ätherischen Lösung des Halogenids die Grignard-Lösung her. In einigen Fällen verwendete man statt Äther Tetrahydrofuran. Die Zugabe von Jod zur Beschleunigung der Umsetzung wurde möglichst vermieden. Zu der dunkel gefärbten Lösung tropfte man inner-

halb von 60-90 Minuten unter Rühren die Äther-Lösung (oder THF-Lösung) der frisch destillierten Cyclobutanon-Base, wobei schwache Erwärmung eintrat und manchmal ein Niederschlag ausfiel. Das Molverhältnis von Grignard-Reagens zum Vierring-Keton betrug in den meisten Fällen 4:1. Anschließend wurde einige Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Man arbeitete in verschiedener Weise auf, gelegentlich durch Zutropfen von wäßriger NH_4Cl-Lösung oder verd. Salzsäure zum Reaktionsgemisch, meistens aber durch Eintropfen des Reaktionsgemischs (bzw. portionsweise Zugabe bei ausgefallenen Komplexen) in überschüssige halbkonzentrierte Salzsäure. Aus der Ätherphase wurden nichtbasische Produkte erhalten. Die HCl-Phase machte man nach Zusatz von NH_4Cl alkalisch, ätherte aus und erhielt so die basischen Reaktionsprodukte, die durch Destillation oder Kristallisation gereinigt wurden.

Das Mischungsverhältnis der durch Destillation nicht zu trennenden Gemische eines Cyclobutanols und eines Aminoketons wurde aus der mit $LiAlH_4$ bei 0° entwickelten Wasserstoffmenge ermittelt.

(2) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid

Die Umsetzung von 11,0 g (0,46 Mol) Magnesium, 63,6 g (0,46 Mol) Methyljodid und 20,0 g (0,10 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) wurde in Äther durchgeführt. Nach 9-stündigem Erhitzen tropfte man vorsichtig 2 n HCl zu und trennte die Schichten im Scheidetrichter. Aus der ätherischen Phase wurden durch Destillation 2,2 g (19 % d.Th.) Diisopropylketon vom Sdp_{760} 113-122° (redestilliert Sdp_{760} 121-123°) erhalten.
IR-Spektrum (als Film): 1712 K (>C=O), identisch mit dem Spektrum von authentischem Diisopropylketon.
2,4-Dinitrophenylhydrazon: Orangerote Blättchen vom Schmp. 94-95° und Misch-Schmp. 93-95°.

Der Basenextrakt lieferte 10,1 g (47 % d.Th.) 2-Pyrrolidino-3,3,5-trimethyl-hexanon-(4) (XLVII) als farbloses Öl vom $Sdp_{0,3}$ 77-79°, das bei etwa 5° fest wurde.
IR-Spektrum (als Film): 1700 K (>C=O).
175,2 mg Substanz: 8,14 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{13}H_{25}NO$ (211,3) Äquiv.-Gew. Ber. 211,3 Gef. 215,4

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Blättchen vom Schmp. 142-143°.
Analyse des Pikrats: $C_{19}H_{28}N_4O_8$ (440,5)

3,800 mg Subst.: 7,180 mg CO_2 und 2,200 mg H_2O
3,639 mg Subst.: 0,418 ccm N_2 (30°, 748 Torr)
3,186 mg Subst.: 0,932 mg O

Ber.:	C	51,81	H	6,41	N	12,72	O 29,06
Gef.:	C	51,56	H	6,48	N	12,74	O 29,26

Da Diisopropylketon durch Spaltung von XLVII entstanden ist, liegt die Gesamtausbeute für das Aminoketon bei 66 % d.Th..

Wiederholungen unter verschiedenen Bedingungen brachten folgende Ergebnisse:

Grignard-Reagens : Vierring-Keton = 2:1. Aufarbeitung durch Zutropfen von ca. 5 n HCl. 15 % Diisopropylketon, 50 % Aminoketon XLVII, Gesamtausbeute 65 % d.Th. XLVII.

Grignard-Reagens : Vierring-Keton = 6:1. Vierring bei Sieden des Äthers zugetropft. Aufarbeitung durch Eintropfen des Reaktionsgemischs in halbkonz. Salzsäure. 4 % Diisopropylketon, 69 % XLVII, Gesamtausbeute 73 % d.Th. XLVII.

Grignard-Reagens : Vierring-Keton = 2:1. Aufarbeitung durch Zutropfen von NH_4Cl-Lösung. 22 % Diisopropylketon. Die Ausbeute an XLVII wurde nicht ermittelt, da das Aminoketon bei der Destillation unter Normaldruck zum Teil pyrolytisch gespalten wurde (s. unten).

Versuche zur Spaltung des Aminoketons XLVII:

a) Pyrolyse: 1,5 g des Aminoketons erhitzte man in einer Mikrodestillationsapparatur langsam bei Normaldruck.

Bei ca. 150° trat Braunfärbung ein, bei 190-200° destillierten 1,2 g des farblosen Gemischs von Diisopropylketon und Pyrrolidin vom Sdp_{760} 108-120° über. Es hinterblieb ein dunkler harziger Destillationsrückstand.
Diisopropylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon: Schmp. und Misch-Schmp. 94-95°.
Pyrrolidin-pikrat: Schmp. 111-113°, Misch-Schmp. 111-112°.

b) Einwirkung von HCl: Wurden 2,5 g XLVII in 20 ccm halbkonz. HCl 7 Stunden am Rückfluß erhitzt, so trat kein Geruch nach Diisopropylketon auf. Nach dem Neutralisieren wurden 2,3 g Aminoketon unverändert zurückerhalten.

c) Einwirkung von NaOH: 2,0 g XLVII wurden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 5 ccm 2 n NaOH 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Die dunkle Lösung säuerte man mit 2 n HCl an und ätherte aus. Die Ätherphase wurde destilliert. Aus dem am Schluß übergegangenen Äthanol isolierte man 0,95 g (35 % d.Th.) Diisopropylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon. In der HCl-Phase konnte etwas Pyrrolidin als Pikrat nachgewiesen werden.

d) Einwirkung von $NaHCO_3$ und Na_2CO_3: Die ätherische Lösung von 3,5 g XLVII erwärmte man unter Rühren mit der Lösung von 5,0 g $NaHCO_3$ in 40 ccm Wasser. Der Äther wurde dabei langsam über eine Destillationsapparatur abdestilliert und in einer Vorlage aufgefangen, die stark gekühlte 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung zur Fällung von evtl. übergehendem Acetaldehyd enthielt. Weder Acetaldehyd noch Diisopropylketon wurden nachgewiesen. Ersatz des $NaHCO_3$ durch Na_2CO_3 hatte ebenfalls keine Spaltung von XLVII zur Folge.

Umsetzung des Aminoketons XLVII mit CH_3MgJ:

Zur Lösung von 3,78 g (179 mMol) XLVII in 60 ccm absol. Äther tropfte man bei 15° unter Rühren die Lösung von CH_3MgJ in Äther. Dabei wurden, umgerechnet auf Normalbedingungen, 398 ccm Gas frei, was 99,5 % d.Th. Methan entspricht.

Umsetzung des Aminoketons XLVII mit $LiAlH_4$:

6,2 g (0,03 Mol) des Aminoketons wurden ohne Lösungsmittel bei 0° zu 3,0 g (0,09 Mol) $LiAlH_4$ in 40 ccm Äther getropft. Dabei wurde praktisch keine Gasentwicklung beobachtet. Man erhitzte 4 Stunden zum Sieden, gab Essigester, dann Wasser zu, dekantierte die Äther-Lösung vom Hydroxyd-Niederschlag und erhielt durch Destillation 5,4 g (87 % d.Th.) 2-Pyrrolidino-3,3,5-trimethyl-hexanol-(4) als farbloses Öl vom $Sdp_{0,2}$ 87-90°, das im IR-Spektrum eine breite OH-Absorption um 3100 K zeigte.

273,0 mg Substanz: 12,66 ccm 0,1 n $HClO_4$

$C_{13}H_{27}NO$ (213,3) Äquiv.-Gew. Ber. 213,3 Gef. 215,6

N-Phenylurethan: Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 120-121,5°.

Analyse des N-Phenylurethans: $C_{20}H_{32}N_2O_2$ (332,5)

4,233 mg Subst.: 11,205 mg CO_2 und 3,680 mg H_2O
4,732 mg Subst.: 0,355 ccm N_2 (29°, 746 Torr)
5,069 mg Subst.: 0,484 mg O

Ber.:	C	72,25	H	9,70	N	8,43	O 9,62
Gef.:	C	72,22	H	9,73	N	8,32	O 9,55

(3) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid in Gegenwart von wasserfreiem Magnesiumbromid

7,2 g (0,30 Mol) Magnesiumspäne wurden unter Äther durch Zutropfen von 48,0 g (0,30 Mol) Brom in Magnesiumbromid übergeführt [91]. Das Gemisch erwärmte sich; gleichzeitig verschwand die Bromfarbe, und das Magnesium löste sich auf. Die hellbraune Lösung wurde mit 20,3 g (0,10 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) versetzt, wobei der Komplex mit $MgBr_2$ als gelber Niederschlag zum Teil ausfiel. Man gab nun tropfenweise die aus 10,1 g (0,42 Mol) Magnesium und 54,8 g (0,40 Mol) Methyljodid dargestellte ätherische Grignard-Lösung zu und erwärmte 3 Stunden lang. Nach der Aufarbeitung durch Ein-

tropfen in 200 ccm 6 n HCl erhielt man 1,1 g (10 % d.Th.) Diisopropylketon vom Sdp_{760} 120-125° und 12,3 g (58 % d.Th.) 2-Pyrrolidino-3,3,5-trimethyl-hexanon-(4) (XLVII) vom $Sdp_{0,3}$ 78-80°. Die Gesamtausbeute an XLVII betrug also 68 % d.Th..

(4) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-dipentamethylen-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid

Die ätherische Grignard-Lösung aus 2,5 g (0,10 Mol) Magnesium und 14,3 g (0,10 Mol) Methyljodid wurde mit 6,9 g (0,025 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-dipentamethylen-cyclobutanon (XXXVII) versetzt, wobei ein grauer Niederschlag ausfiel. Den Brei gab man nach 3-stündigem Erhitzen in halbkonz. Salzsäure, saugte vom schwerlöslichen Hydrochlorid ab und trennte das Filtrat wie üblich. Während aus dem Basenextrakt nur 0,3 g gelbes Harz erhalten wurden, isolierte man aus dem sauren Ätherextrakt in ca. 2-proz. Ausbeute unreines Dicyclohexylketon als dunkel gefärbte Flüssigkeit vom Sdp_{10} 142-148°.
Semicarbazon: Aus Äthanol/Wasser farbloses Pulver vom Schmp. 195-197° (Zers.) (Literatur Schmp. 195° unter Zers. [95]).
Analyse des Semicarbazons: $C_{14}H_{25}N_3O$ (251,4)

3,720 mg Subst.: 9,150 mg CO_2 und 3,355 mg H_2O
3,449 mg Subst.: 0,521 ccm N_2 (29°, 736 Torr)

Ber.:	C	66,89	H	10,03	N 16,72
Gef.:	C	67,13	H	10,10	N 16,54

Das abgesaugte Hydrochlorid wurde im Scheidetrichter mit verd. Kalilauge zerlegt. Die Base wurde in Äther aufgenommen und nach dem Verdampfen des Äthers als farbloses Kristallpulver erhalten. Aus Äthanol 5,8 g (79 % d.Th.) Cyclohexyl-[1-(1-pyrrolidinoäthyl)-cyclohexyl]-keton (XLVIII) vom Schmp. 82-83°.
IR-Spektrum (in KBr): 1690 K (>C=O) (vgl. Abb. 7, Seite 116).
Analyse: $C_{19}H_{33}NO$ (291,5)

3,938 mg Subst.: 11,300 mg CO_2 und 4,052 mg H_2O
4,106 mg Subst.: 0,176 ccm N_2 (28°, 741 Torr)
2,917 mg Subst.: 0,162 mg O

Ber.:	C	78,29	H	11,41	N	4,81	O 5,49
Gef.:	C	78,30	H	11,51	N	4,75	O 5,55

Pyrolyse des Aminoketons XLVIII:

1,05 g XLVIII erhitzte man im Wasserstrahlvakuum in einer Destillationsapparatur. Nach Dunkelfärbung ab 150° begann bei ca. 200° Badtemperatur die Destillation einer braun gefärbten Flüssigkeit. Man erhielt 0,70 g vom Sdp_{10} 135-142° neben einem dunkelbraunen Harz als Rückstand. Die charakteristisch riechende Flüssigkeit lieferte ein Semicarbazon vom Schmp. 194-197°, das mit dem bei der Aufarbeitung des Grignard-Versuches erhaltenen Semicarbazon des Dicyclohexylketons nach Misch-Schmp. identisch war.

Umsetzung des Aminoketons XLVIII mit CH_3MgJ:

2,12 g (73 mMol) XLVIII wurden bei 15° in 60 ccm Äther unter Rühren mit ätherischer CH_3MgJ-Lösung versetzt. Dabei entwickelten sich 121 ccm (75 % d.Th.) Methan.

(5) Umsetzung von 3-Hexamethylenimino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid

15,8 g (0,07 Mol) 3-Hexamethylenimino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon lieferten mit der aus 7,1 g (0,30 Mol) Magnesium und 38,4 g (0,28 Mol) Methyljodid erhaltenen Grignard-Verbindung nach 5-stündigem Erhitzen und anschließendem Eintropfen in halbkonz. Salzsäure aus dem Ätherextrakt 1,1 g (5 % d.Th.) Diisopropylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon. Aus dem Basenextrakt wurden 12,7 g (76 % d.Th.) eines gelblichen Öls vom $Sdp_{0,1}$ 98-102° destilliert, das aus 2-Hexamethylenimino-3,3,5-trimethyl-hexanon-(4) und 3-Hexamethylenimino-1,2,2,4,4-pentamethyl-cyclobutanol bestand. IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3470 K (OH).
275,4 mg Gemisch: 11,36 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{15}H_{29}NO$ (239,4) Äquiv.-Gew. Ber. 239,4 Gef. 242,4
4,02 g (168 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 68 ccm H_2 (18 % d.Th.).

Ausbeuten: Cyclobutanol: 18 Teile = 14 % d.Th.
Aminoketon : 82 Teile = 62 % d.Th.
+ 5 % Spaltprodukt = 67 % d.Th.

Aus äthanolischer Lösung fiel das Pikrat des Aminoketons (IR-Bande bei 1690 K). Gelbe Kristalle vom Schmp. 124-125° (Zers.) (aus Äthanol).

Analyse des Pikrats: $C_{21}H_{32}N_4O_8$ (468,5)

3,955 mg Subst.: 7,810 mg CO_2 und 2,475 mg H_2O
5,015 mg Subst.: 0,537 ccm N_2 (30°, 738 Torr)
3,090 mg Subst.: 0,853 mg O

Ber.:	C 53,83	H 6,88	N 11,96	O 27,32
Gef.:	C 53,90	H 7,00	N 11,74	O 27,60

(6) Umsetzung von 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid

5,1 g (0,21 Mol) Magnesium, 27,4 g (0,20 Mol) Methyljodid und 10,3 g (0,05 Mol) 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon wurden wie in (5) umgesetzt und aufgearbeitet. Im Ätherextrakt fand sich nur spurenweise Diisopropylketon. Der basische Extrakt enthielt 9,8 g (89 % d.Th.) des Gemischs aus 3-Piperidino-1,2,2,4,4-pentamethyl-cyclobutanol (L) und 2-Piperidino-3,3,5-trimethyl-hexanon-(4) (LI). Gelbliches Öl vom $Sdp_{0,15}$ 87-89°, das nach wochenlangem Stehen im Eisschrank größtenteils erstarrte.
IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3450 K (OH)
238,2 mg Gemisch: 10,41 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{27}NO$ (225,4) Äquiv.-Gew. Ber. 225,4 Gef. 228,8
3,20 g (142 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 290 ccm H_2 (91 % d.Th.).
Ausbeuten: Cyclobutanol (L): 91 Teile = 81 % d.Th.
Aminoketon (LI) : 9 Teile = 8 % d.Th.

(7) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Methylmagnesiumjodid

Analog zu (5) führte man die Reaktion von 6,4 g (0,27 Mol) Magnesium, 36,8 g (0,27 Mol) Methyljodid und 9,4 g

(0,045 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) durch. 3-Morpholino-1,2,2,4,4-pentamethyl-cyclobutanol (IL) fiel als gelbliches Pulver an, das im IR-Spektrum keine Carbonyl-Bande zeigte. Aus Petroläther 8,7 g (86 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 73-77°.
IR-Spektrum (in KBr): 3450 K (OH, scharf).
272,0 mg Substanz: 11,83 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{13}H_{25}NO_2$ (227,4) Äquiv.-Gew. Ber. 227,4 Gef. 229,9

Durch mehrmalige fraktionierte Kristallisation aus Petroläther gelang eine Anreicherung der cis-trans-Isomeren. Die beiden Fraktionen schmolzen bei 67-69° (leicht löslich) bzw. 137-141° (schwerer löslich). Die IR-Spektren waren bis auf einige Intensitätsunterschiede identisch.

Analysen: 3,800 mg Subst.: 9,558 mg CO_2 und 3,840 mg H_2O
Schmp. 8,187 mg Subst.: 0,461 ccm N_2 (29°, 736 Torr)
137-141° 4,342 mg Subst.: 0,606 mg O

Schmp. 3,800 mg Subst.: 9,580 mg CO_2 und 3,840 mg H_2O
67-69° 8,319 mg Subst.: 0,469 ccm N_2 (29°, 736 Torr)
4,231 mg Subst.: 0,593 mg O

Ber.:	C 68,68	H 11,08	N 6,16	O 14,08
Gef.: Schmp. 137-141°	68,64	11,31	6,15	13,96
Gef.: Schmp. 67-69°	68,80	11,31	6,17	14,02

Aus 2,94 g (129 mMol) IL wurden mit überschüssigem $LiAlH_4$ 284 ccm (98 % d.Th.) Wasserstoff freigesetzt.

(8) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenylmagnesiumbromid

a) Man setzte 6,2 g (0,03 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) mit dem Grignard-Reagens aus 3,2 g (0,13 Mol) Magnesium und 21,3 g (0,13 Mol) Brombenzol wie in (5) beschrieben um. Der Basenextrakt, ein orangegelbes Öl, wurde destilliert und lieferte ein Gemisch von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-phenyl-cyclobutanol (LV) und 1-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-1-phenyl-pentanon-(3) (LIV) als gelbliches Öl vom $Sdp_{0,2}$ 136-147°. Im höchstsiedenden Anteil war

der Alkohol angereichert. Ausbeute 6,0 g (70 % d.Th.).
IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3450 K (OH).
2,34 g (86 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 61 ccm H_2 (32 % d.Th.).
Bei der gaschromatographischen Analyse (Kolonne 1,8 m; Glaskugeln 0,12 mm Ø mit 0,75 % Silikonfett; Trägergas N_2; 240°) wurde erwartungsgemäß das Aminoketon weniger fest gebunden. Die Flächen für die beiden Produkte waren aber nicht einwandfrei getrennt. Die Auswertung ergab das Verhältnis Keton : Alkohol = 66:34 in Übereinstimmung mit der $LiAlH_4$-Bestimmung. Unter Verwendung des Mittelwertes erhält man folgende Ausbeuten:

Cyclobutanol (LV): 33 Teile = 23 % d.Th.
Aminoketon (LIV) : 67 Teile = 47 % d.Th.

b) Der Versuch wurde in Tetrahydrofuran statt Äther wiederholt, wobei man nach dem Zutropfen des Vierrings zum Sieden erhitzte und durch Zugabe von 2 n HCl aufarbeitete. In 10-proz. Ausbeute konnte aus dem sauren Ätherextrakt Diisopropylketon isoliert werden. Außerdem fand man in geringer Menge Diphenyl vom $Sdp_{0,1}$ 90-95° (aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 67-68°; IR-Spektrum identisch mit dem von authentischem Diphenyl). Aus dem bei der Hochvakuumdestillation erhaltenen Kühlfalleninhalt konnte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Benzaldehyds vom Schmp. und Misch-Schmp. 234-236° gefällt werden.

Der basische Ätherextrakt lieferte wieder ein Gemisch aus Aminoketon LIV und Cyclobutanol LV, das bei 122-128°/ 0,03 Torr als gelbliches Öl in 77-proz. Ausbeute überging. IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3450 K (OH). Bis auf Intensitätsverschiebungen identisch mit dem in (8a) erhaltenen Spektrum.
1,96 g (72 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 130 ccm H_2 (81 % d.Th.).
Gaschromatographie (Daten s. (8a)): 84 Teile Alkohol, 16 Teile Aminoketon.
Ausbeuten: Cyclobutanol (LV): 82 Teile = 63 % d.Th.
Aminoketon (LIV) : 18 Teile = 14 % d.Th.
+ 10 % Spaltprod. = 24 % d.Th.

Durch Kristallisation konnte der Vierring-Alkohol LV aus dem allmählich erstarrenden Gemisch isoliert werden. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 100-101°.
IR-Spektrum (in KBr): 3450 K (OH).
129,2 mg Substanz: 4,64 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{18}H_{27}NO$ (273,4) Äquiv.-Gew. Ber. 273,4 Gef. 278,4

Analyse: 4,110 mg Subst.: 11,880 mg CO_2 und 3,660 mg H_2O
7,727 mg Subst.: 0,358 ccm N_2 (28°, 733 Torr)
3,285 mg Subst.: 0,192 mg O

Ber.:	C	79,07	H	9,95	N	5,12	O 5,85
Gef.:	C	78,90	H	9,97	N	5,07	O 5,85

(9) Umsetzung von 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenylmagnesiumbromid

Analog zu (8a) erhielt man nach der Umsetzung von 4,0 g (0,17 Mol) Magnesium, 25,1 g (0,16 Mol) Brombenzol und 8,0 g (0,04 Mol) 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon 9,3 g (85 % d.Th.) des Gemischs von 3-Piperidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-phenyl-cyclobutanol und 1-Piperidino-2,2,4-trimethyl-1-phenyl-pentanon-(3) als schwach gelbes Öl vom $Sdp_{0,05}$ 126-135°.
IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3480 K (OH).
282,1 mg Gemisch: 9,58 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{19}H_{29}NO$ (287,4) Äquiv.-Gew. Ber. 287,4 Gef. 294,4
2,30 g (84 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 137 ccm H_2 (74 % d.Th.).
Gaschromatographie (Daten s. (8a)): 80 Teile Alkohol, 20 Teile Aminoketon.
Ausbeuten: Cyclobutanol: 77 Teile = 65 % d.Th.
Aminoketon : 23 Teile = 20 % d.Th.

Der Alkohol konnte teilweise durch Kristallisation aus Petroläther isoliert werden. Farblose Prismen vom Schmp. 83-84°.
IR-Spektrum (in KBr): 3500 K (OH, scharf).
62,0 mg Substanz: 2,13 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{19}H_{29}NO$ (287,4) Äquiv.-Gew. Ber. 287,4 Gef. 291,1

Analyse: 4,335 mg Subst.: 12,590 mg CO_2 und 3,960 mg H_2O
4,810 mg Subst.: 0,209 ccm N_2 (29°, 740 Torr)

Ber.:	C	79,39	H	10,17	N	4,87	
Gef.:	C	79,25	H	10,22	N	4,78	

(10) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Phenylmagnesiumbromid

Umgesetzt wurde in gewohnter Weise die Grignard-Lösung aus 5,0 g (0,21 Mol) Magnesium und 31,4 g (0,20 Mol) Brombenzol mit 10,5 g (0,05 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI). Der saure Ätherextrakt enthielt 2,8 g (9 % d.Th.) Diphenyl. Der Basenextrakt hinterließ farblose, etwas klebrige Kristalle.
IR-Spektrum (in KBr): 1690 K (>C=O, schw.), 3450 K (OH, st.).
Durch Umkristallisieren aus Petroläther/Benzol gelang die Abtrennung des Cyclobutanols in einer Ausbeute von 86 % d.Th..
Farblose Nadeln vom Schmp. 171-173°.
IR-Spektrum (in KBr): 3460 K (OH, scharf).
322,3 mg Substanz: 11,00 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{18}H_{27}NO_2$ (289,4) Äquiv.-Gew. Ber. 289,4 Gef. 293,0

Analyse: 3,880 mg Subst.: 10,635 mg CO_2 und 3,295 mg H_2O
7,455 mg Subst.: 0,326 ccm N_2 (30°, 744 Torr)
5,529 mg Subst.: 0,597 mg O

Ber.:	C	74,70	H	9,40	N	4,84	O	11,06
Gef.:	C	74,78	H	9,51	N	4,83	O	10,79

Aus der Mutterlauge wurde mit äthanolischer Pikrinsäure-Lösung das Pikrat des Aminoketons gefällt (IR-Bande bei 1700 K). Ausbeute 5 % d.Th.. Aus Äthanol Nädelchen vom Schmp. 159-160° (Zers.).
Analyse des Pikrats: $C_{24}H_{30}N_4O_9$ (518,5)

4,276 mg Subst.: 8,686 mg CO_2 und 2,304 mg H_2O
3,106 mg Subst.: 0,297 ccm N_2 (29°, 743 Torr)
2,064 mg Subst.: 0,569 mg O

Ber.:	C	55,59	H	5,83	N	10,81	O	27,77
Gef.:	C	55,44	H	6,03	N	10,55	O	27,57

(11) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Vinylmagnesiumbromid

Vinylmagnesiumbromid wurde nach H. Normant [63] in Tetrahydrofuran aus 5,4 g (0,225 Mol) Magnesium und 24,3 g (0,23 Mol) Vinylbromid unter Zusatz von einem Körnchen Jod und 1 ccm Äthylbromid bei 40° dargestellt. Als Kühlflüssigkeit für den Rückflußkühler verwendete man wegen des niedrigen Siedepunkts von Vinylbromid Methanol von -20°. Man tropfte die Lösung von 11,1 g (0,06 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) in Tetrahydrofuran zu, erhitzte 4 Stunden zum Sieden und arbeitete wie in (5) auf. Aus dem basischen Extrakt wurde in 86-proz. Ausbeute ein farbloses zähes Öl vom $Sdp_{0,2}$ 84-90° destilliert, das allmählich kristallisierte. Es bestand zur Hauptsache aus 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-vinyl-cyclobutanol (LVII) und zu einem geringen Teil aus 3-Pyrrolidino-4,4,6-trimethyl-hepten-(1)-on-(5) (LVIII).
IR-Spektrum (als Film): 1620 K (>C=C<), 1690 K (>C=O, schw.), 3420 K (OH, st.).
3,00 g (134 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 290 ccm H_2 (97 % d.Th.).
Ausbeuten: Cyclobutanol (LVII): 97 Teile = 83 % d.Th.
Aminoketon (LVIII) : 3 Teile = 3 % d.Th.

3,20 g (143 mMol) des Gemischs wurden bei 20° in 20 ccm absol. Benzol mit Pt unter Normaldruck hydriert. Innerhalb von 50 Minuten wurden (umgerechnet auf NB) 330 ccm (103 %) H_2 aufgenommen. Nach Abziehen des Benzols erhielt man 3,10 g (97 % d.Th.) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-äthyl-cyclobutanol (LX), dem spurenweise 3-Pyrrolidino-4,4,6-trimethyl-heptanon-(5) (LXI) beigemengt gewesen sein dürfte, als farblose Masse vom Schmp. 40-44°.
IR-Spektrum (in KBr): 1690 K (>C=O, schw.), 3450 K (OH).
Pikrat: Nädelchen vom Schmp. 161-163° (aus Essigester/Äther).
Analyse des Pikrats: $C_{20}H_{30}N_4O_8$ (454,5)

3,895 mg Subst.: 7,530 mg CO_2 und 2,310 mg H_2O
3,736 mg Subst.: 0,419 ccm N_2 (30°, 743 Torr)
2,374 mg Subst.: 0,677 mg O

Ber.:	C	52,85	H	6,65	N	12,33	O 28,16
Gef.:	C	52,76	H	6,64	N	12,34	O 28,50

(12) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Vinylmagnesiumbromid

Analog zu (11) erfolgte die Umsetzung von 4,8 g (0,20 Mol) Magnesium, 21,4 g (0,20 Mol) Vinylbromid und 10,55 g (0,05 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI). Erhalten wurde 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-vinyl-cyclobutanol (LVI) in Form gelblicher Kristalle, die nach dem IR-Spektrum kein isomeres Aminoketon enthielten. Durch dreimalige Sublimation im Ölpumpenvakuum bei ca. 100° wurden 10,1 g (84 % d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 114-116° gewonnen.

IR-Spektrum (in KBr): 1620 K (>C=C<), 3420 K (OH, scharf) (vgl. Abb. 8, Seite 116).

Analyse: $C_{14}H_{25}NO_2$ (239,4)

4,000 mg Subst.: 10,300 mg CO_2 und 3,805 mg H_2O
8,050 mg Subst.: 0,419 ccm N_2 (29°, 746 Torr)
3,972 mg Subst.: 0,531 mg O

Ber.:	C	70,25	H	10,53	N	5,85	O 13,37
Gef.:	C	70,26	H	10,64	N	5,77	O 13,37

1,95 g (82 mMol) LVI nahmen bei der Hydrierung mit Pt (vgl. (11)) 195 ccm (107 %) H_2 auf. Man erhielt 2,02 g (100 % d.Th.) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-äthyl-cyclobutanol als farblose verfilzte Nädelchen vom Schmp. 82-85° (aus Petroläther).

IR-Spektrum (in KBr): 3420 K (OH).

Analyse: $C_{14}H_{27}NO_2$ (241,4)

3,965 mg Subst.: 10,211 mg CO_2 und 4,097 mg H_2O
6,445 mg Subst.: 0,326 ccm N_2 (30°, 743 Torr)

Ber.:	C	69,66	H	11,28	N	5,80
Gef.:	C	70,28	H	11,56	N	5,56

(13) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Benzylmagnesiumchlorid

16,5 g (0,08 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) wurden analog zu (5) mit dem Grignard-Reagens aus 7,5 g (0,31 Mol) Magnesium und 38,0 g (0,30 Mol) Benzylchlorid zur Reaktion gebracht. Bei der Aufarbeitung mit Säure war wegen der befürchteten Wasserabspaltung aus dem tertiären Cyclobutanol Vorsicht geboten. Man versetzte deshalb mit NH_4Cl-Lösung und führte mit kalter 1 n HCl die sauer/basische Trennung durch. Der saure Extrakt bestand nach dem Abdestillieren des Äthers vorwiegend aus Toluol und Dibenzyl. Diisopropylketon-Geruch wurde nicht wahrgenommen. Aus dem Basenextrakt wurde ein gelbes Öl erhalten, das laut IR-Spektrum neben viel 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-benzyl-cyclobutanol das 2-Pyrrolidino-3,3,5-trimethyl-1-phenyl-hexanon-(4) und in geringer Menge eine Substanz unbekannter Konstitution enthielt, die eine Amid- oder >C=C<-Bande zeigte. Rohausbeute 22,3 g (92 % d.Th.).
IR-Spektrum (als Film): 3550 K (OH), 1690 K (>C=O), 1620 K.
369,8 mg Gemisch: 12,72 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{19}H_{29}NO$ (287,4) Äquiv.-Gew. Ber. 287,4 Gef. 290,7

Bei einem Destillationsversuch zeigte sich am auftretenden Geruch nach Diisopropylketon, daß das Aminoketon teilweise pyrolytisch gespalten wurde. Das bei 144-156°/0,2 Torr überdestillierte zähe Öl kristallisierte nicht. Es enthielt nach dem IR-Spektrum weniger Aminoketon als das Rohprodukt; das unbekannte Nebenprodukt war nicht abgetrennt worden. Die $LiAlH_4$-Analyse wurde deshalb mit dem rohen Basenextrakt durchgeführt.
3,91 g (136 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 224 ccm H_2 (74 % d.Th.).
Ausbeuten: Cyclobutanol: 74 Teile = 68 % d.Th.
Aminoketon : 20-25 Teile = 18-23 % d.Th.

Nach langem Stehen des Basenextrakts konnten Kristalle des Alkohols isoliert werden. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 62-65°.

IR-Spektrum (in KBr): 3520 K (OH, scharf).
Analyse: $C_{19}H_{29}NO$ (287,4)

4,132 mg Subst.: 11,968 mg CO_2 und 3,740 mg H_2O

Ber.:	C	79,39	H	10,17
Gef.:	C	79,07	H	10,13

Pikrat: Durch Zugabe von äthanolischer Pikrinsäure-Lösung zum Rohbasengemisch und Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man das Pikrat des tertiären Cyclobutanols (IR-Bande bei 3490 K) als Nädelchen vom Schmp. 184-187°.
Analyse des Pikrats: $C_{25}H_{32}N_4O_8$ (516,5)

3,695 mg Subst.: 7,860 mg CO_2 und 2,095 mg H_2O
4,085 mg Subst.: 0,395 ccm N_2 (30°, 752 Torr)

Ber.:	C	58,13	H	6,24	N	10,85
Gef.:	C	58,06	H	6,34	N	10,79

(14) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Benzylmagnesiumchlorid

Analog zu (13) verfuhr man bei der Reaktion zwischen 6,1 g (0,25 Mol) Magnesium, 32,1 g (0,25 Mol) Benzylchlorid und 14,95 g (0,07 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI). Bemerkenswert war das Ausfallen des gebildeten Komplexes. Neben Toluol fand man im sauren Ätherextrakt 5 % Dibenzyl vom Schmp. 48-50°.

Der Basenextrakt hinterließ farblose Kristalle, die im IR-Spektrum die OH-Bande, aber keine Carbonyl-Bande erkennen ließen. Aus Petroläther kristallisierten 92 % d.Th. 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-benzyl-cyclobutanol (LIX) vom Schmp. 77-84°.
IR-Spektrum (in KBr): 3470 K (OH) (vgl. Abb. 9, Seite 116).
308,3 mg Substanz: 10,11 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{19}H_{29}NO_2$ (303,4) Äquiv.-Gew. Ber. 303,4 Gef. 304,9

Durch fraktionierte Kristallisation mittels Petroläther konnten die cis-trans-Isomeren angereichert werden. Man erhielt zwei Fraktionen vom Schmp. 96-98° (große Prismen,

schwerer löslich) bzw. Schmp. 79-83° (kleine Kriställchen, leichter löslich), deren IR-Spektren nur geringe Unterschiede aufwiesen.

Analysen: 4,230 mg Subst.: 11,640 mg CO_2 und 3,675 mg H_2O
Schmp. 5,262 mg Subst.: 0,219 ccm N_2 (29°, 738 Torr)
96-98° 5,627 mg Subst.: 0,593 mg O

Schmp. 4,100 mg Subst.: 11,275 mg CO_2 und 3,575 mg H_2O
79-83° 6,714 mg Subst.: 0,282 ccm N_2 (29°, 738 Torr)
4,644 mg Subst.: 0,483 mg O

	C	H	N	O
Ber.:	75,20	9,63	4,62	10,55
Gef.: Schmp. 96-98°	75,11	9,72	4,57	10,53
Gef.: Schmp. 79-83°	75,01	9,81	4,61	10,61

5,0 g LIX wurden 2 Stunden mit 30 ccm konz. Salzsäure am Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren konnten 4,8 g (96 %) zurückgewonnen werden. Der Misch-Schmp. mit LIX zeigte keine Depression; die IR-Spektren waren identisch.

In einer Destillationsapparatur erhitzte man 5,5 g LIX 2 Stunden bei Normaldruck auf 250° und destillierte dann im Ölpumpenvakuum. Bei 184-187°/0,8 Torr gingen 5,0 g (90 %) gelbliches, rasch erstarrendes Öl über. Es hinterblieb nur ein geringer brauner Rückstand. Das Destillat war nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. identisch mit LIX.

(15) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Äthylmagnesiumbromid

Die Umsetzung von 14,7 g (0,61 Mol) Magnesium, 65,4 g (0,60 Mol) Äthylbromid und 29,3 g (0,15 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) wurde analog zu (5) durchgeführt. Im sauren Ätherextrakt konnte Diisopropylketon als 2,4-Dinitrophenylhydrazon lediglich spurenweise gefaßt werden. Durch Destillation des Basenextrakts wurden 22,5 g (67 % d.Th.) eines Gemischs von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-1-äthyl-cyclobutanol (LX) und 3-Pyrrolidino-4,4,6-trimethyl-heptanon-(5) (LXI) als farbloses

Öl vom $Sdp_{0,1}$ 82-88° erhalten, das im Eisschrank zum Teil kristallisierte.
IR-Spektrum (als Film): 1690 K (>C=O), 3450 K (OH).
307,7 mg Gemisch: 13,60 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{27}NO$ (225,4) Äquiv.-Gew. Ber. 225,4 Gef. 226,3
4,13 g (183 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 273 ccm H_2 (67 % d.Th.).
Ausbeuten: Cyclobutanol (LX): 67 Teile = 45 % d.Th.
Aminoketon (LXI) : 33 Teile = 22 % d.Th.

Die aus dem Gemisch ausgeschiedenen Kristalle des Cyclobutanols vom Schmp. 46-50°, die auch nach Zerstören des Aminoketons durch einstündiges Erhitzen auf 200° bei der Vakuumdestillation erhalten werden konnten, zeigten im IR-Spektrum keine Unterschiede zu dem in (11) durch Hydrierung der Vinyl-Verbindung gewonnenen Produkt. Auch die Pikrate waren nach dem Misch-Schmp. identisch.

Durch Fällen mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung und Umkristallisieren aus Äthanol wurde aus dem Gemisch von LX und LXI das schwerer lösliche Pikrat des Aminoketons zugänglich (IR-Bande bei 1685 K). Nadeln vom Schmp. 127-129°.
Analyse des Pikrats: $C_{20}H_{30}N_4O_8$ (454,5)

3,987 mg Subst.: 7,738 mg CO_2 und 2,422 mg H_2O
4,539 mg Subst.: 0,502 ccm N_2 (30°, 746 Torr)
2,550 mg Subst.: 0,722 mg O

Ber.:	C	52,85	H	6,65	N	12,33	O 28,16
Gef.:	C	52,95	H	6,80	N	12,23	O 28,32

Die Bildung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLII) konnte nicht beobachtet werden.

(16) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit Äthylmagnesiumbromid

Die Grignard-Lösung aus 4,1 g (0,17 Mol) Magnesium und 18,6 g (0,17 Mol) Äthylbromid ließ man über Nacht stehen, bevor man 8,95 g (0,04 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) zutropfte. Nach üblicher

Aufarbeitung wurden 9,2 g schmierige farblose Kristalle erhalten, die im IR-Spektrum (in KBr) bei 3430 K die OH-Absorption, aber keine Bande im 6 μ-Bereich zeigten. Durch Umkristallisieren eines Teils aus Petroläther konnte in 82-proz. Ausbeute 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLIII) erhalten werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 97-100°; Misch-Schmp. mit der durch $LiAlH_4$-Reduktion gewonnenen Verbindung 97-102°. Die IR-Spektren waren identisch.

Nach wochenlangem Stehen im Eisschrank schieden sich aus der Mutterlauge 6 % d.Th. farblose, etwas schmierige Kristalle ab, vermutlich 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-äthyl-cyclobutanol. Die Unterschiede im IR-Spektrum zu dem aus der Vinyl-Verbindung durch Hydrierung entstandenen Präparat (vgl.(12)) waren so gering, daß sie durch cis-trans-Isomerie erklärt werden können.
177,6 mg Substanz: 7,33 ccm 0,1 n $HClO_4$
$C_{14}H_{27}NO_2$ (241,4) Äquiv.-Gew. Ber. 241,4 Gef. 242,3

Durch Destillation des Rohprodukts erhielt man das Gemisch der beiden Cyclobutanol-Basen in 90-proz. Ausbeute als farbloses Öl vom $Sdp_{0,4}$ 110-114°, das rasch erstarrte.

Dasselbe Rohprodukt entstand in gleicher Ausbeute, wenn man die Cyclobutanon-Base unmittelbar nach Darstellung der Grignard-Lösung zutropfte.

(17) Umsetzung von 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit tert.-Butylmagnesiumchlorid

Bei der Umsetzung von 7,5 g (0,31 Mol) Magnesium und 28,7 g (0,31 Mol) tert.-Butylchlorid mit 14,8 g (0,075 Mol) 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXX) wurden 13,2 g gelbes Öl aus dem Basenextrakt isoliert. Bei der Destillation fing man zwei Fraktionen auf vom $Sdp_{0,2}$ 62-80° (Hauptmenge 63-67°) bzw. $Sdp_{0,2}$ 80-100°. Fraktion 1 (7,2 g = 48 % d.Th.) bestand überwiegend aus 1-Pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-pentanon-(3) (LXIII) und wenig 3-Pyrrolidino-

2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLII). Fraktion 2 (3,0 g = 21 % d.Th.), die in der Vorlage kristallisierte, enthielt neben XLII nur geringe Mengen des Aminoketons LXIII. IR-Spektrum (als Film): 1695 K (>C=O), 3400 K (OH, breit). Zur $LiAlH_4$-Analyse wurden die beiden Fraktionen vereinigt. 2,92 g (148 mMol) Gemisch + $LiAlH_4$: 108 ccm H_2 (33 % d.Th.).
Ausbeuten: Cyclobutanol (XLII): 33 Teile = 23 % d.Th.
Aminoketon (LXIII) : 67 Teile = 46 % d.Th.

Der Alkohol vom Schmp. 74-77° war nach dem IR-Spektrum identisch mit dem Reduktionsprodukt XLII. Auch der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

Aus dem Gemisch erhielt man das Pikrat des Aminoketons (IR-Bande bei 1695 K). Gelbe Blätter vom Schmp. 115-117° (aus Äthanol). Der Misch-Schmp. mit dem Pikrat der durch Vergleichssynthese dargestellten Mannich-Base (s. Seite 67) lag bei 115-117°.

(18) Umsetzung von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon mit tert.-Butylmagnesiumchlorid

10,2 g (0,05 Mol) 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanon (XXXI) lieferten mit dem Grignard-Reagens aus 4,8 g (0,20 Mol) Magnesium und 18,5 g (0,20 Mol) tert.-Butylchlorid nach Eintragen des ausgefallenen Komplexes in halbkonz. Salzsäure aus dem Basenextrakt farblose Kristalle von 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutanol (XLIII), deren IR-Spektrum keine Unterschiede zu dem des $LiAlH_4$-Reduktionsproduktes aufwies. Aus Petroläther 9,7 g (94 % d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. und Misch-Schmp. 100-102,5°.

VI. IR-Spektren

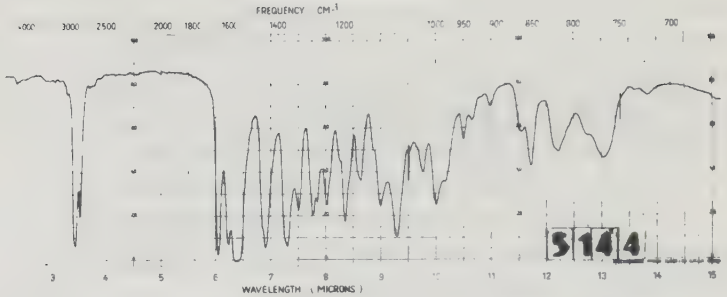


Abb. 1: 1-Piperidino-4-äthyl-hexen-(1)-on-(3) als Film (vgl. S. 14, 72). Banden im 6 μ-Bereich 1550-1570 K, 1605 K, 1655 K.

Abb. 2: 3-Morpholino-2,2-dimethyl-cyclobutanon-hydrochlorid in KBr (vgl. S. 20, 74). >C=O-Bande 1790 K.

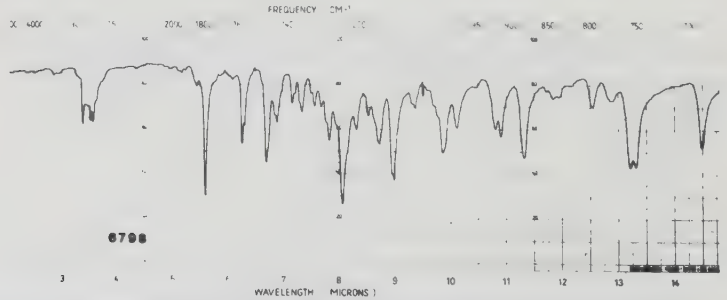


Abb. 3: 3-Morpholino-4-phenoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon in KBr (vgl. S. 26, 79). >C=O-Bande 1780 K.

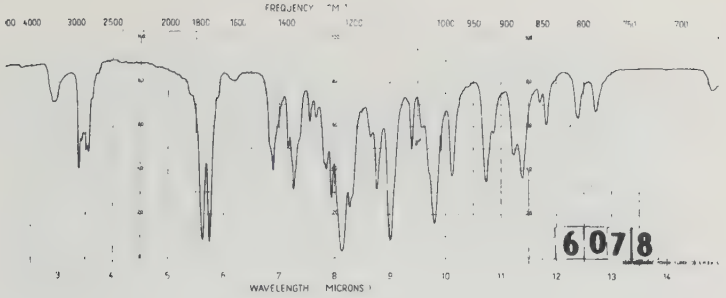


Abb. 4: 3-Morpholino-4-acetoxy-2,2-dimethyl-cyclobutanon in KBr (vgl. S. 26, 81). >C=O-Bande 1775 K, Ester-Bande 1740 K.

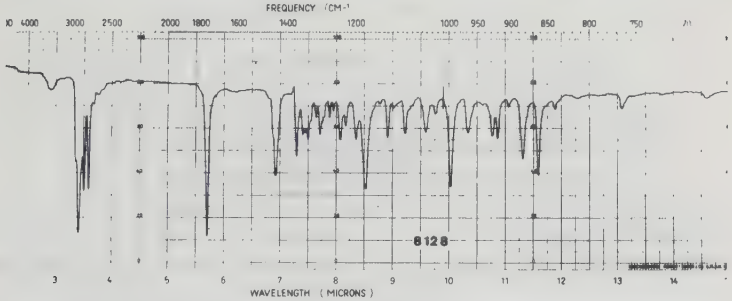


Abb. 5: 3-Pyrrolidino-2,2,4,4-dipentamethylen-cyclobutanon (XXXVII) in KBr (vgl. S. 34, 90). >C=O-Bande 1750 K.

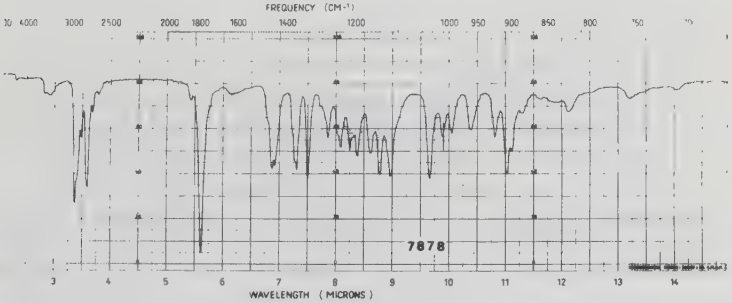


Abb. 6: 4-Chlor-3-pyrrolidino-2,2,4-trimethyl-cyclobutanon (XXXVIII) in KBr (vgl. S. 34, 91). >C=O-Bande 1780 K.

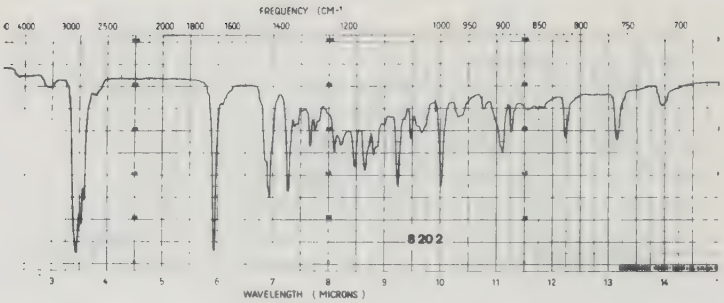


Abb. 7: Cyclohexyl-[1-(1-pyrrolidinoäthyl)-cyclohexyl]-keton (XLVIII) in KBr (vgl. S. 46, 99). >C=O-Bande 1690 K.

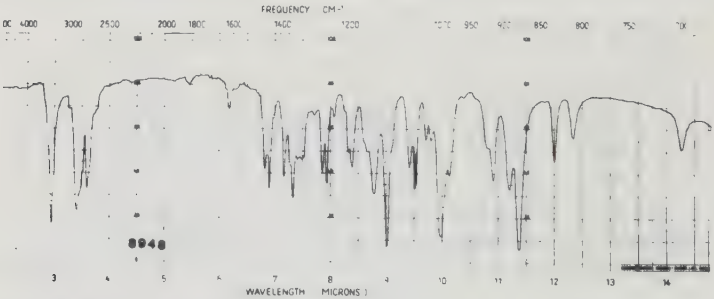


Abb. 8: 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-vinyl-cyclobutanol (LVI) in KBr (vgl. S. 51, 107). OH-Bande 3420 K, >C=C<-Bande 1620 K.

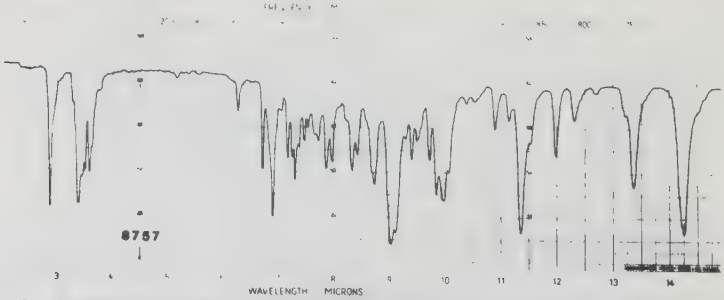


Abb. 9: 3-Morpholino-2,2,4,4-tetramethyl-1-benzyl-cyclobutanol (LIX) in KBr (vgl. S. 51, 109). OH-Bande 3470 K.

VII. Literaturverzeichnis

1) H. Adolph, Dissertation, Univ. Tübingen (1959)
2) F. Andreas und R. Sowada, J. prakt. Chem. 285, 95 (1961)
3) R. Anschütz und R. Böcker, Liebigs Ann. Chem. 368, 53 (1909); vgl. auch H. Gilman, Org. Synth., Coll. Vol. I, J. Wiley and Sons, Inc. New York 1948, Seite 12
4) R.T. Arnold, H. Bank und R.W. Liggett, J. Amer. chem. Soc. 63, 3444 (1941)
5) P.D. Bartlett und C.M. Berry, J. Amer. chem. Soc. 56, 2683 (1934)
6) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1573 (1930)
7) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2543 (1931)
8) E. Benary, H. Meyer und K. Charisius, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 108 (1926)
9) E. Benzing, Dissertation, Univ. Marburg (1956)
10) E. Benzing, Angew. Chem. 71, 521 (1959)
11) G.A. Berchtold, G.R. Harvey und G.E. Wilson jr., J. org. Chemistry 26, 4776 (1961)
12) G.A. Berchtold und G.F. Uhlig, J. org. Chemistry 28, 1459 (1963)
13) K.C. Brannock, A. Bell, R.D. Burpitt und C.A. Kelly, J. org. Chemistry 26, 625 (1961)
14) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett und J.G. Thweatt, J. org. Chemistry 28, 1464 (1963)
15) J.B. Conant und A.F. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 54, 4039 (1932); vgl. auch H. Henecka: "Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen", Springer-Verlag 1950, S. 25
16) A.C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 57, 2238 (1935)
17) D.O. Cowan und H.S. Mosher, J. org. Chemistry 27, 1 (1962)
18) D.O. Cowan und H.S. Mosher, J. org. Chemistry 28, 204 (1963)
19) Th. Cuvigny und H. Normant, Bull. Soc. chim. France 27, 515 (1960)
20) R.E. Dessy, J. org. Chemistry 25, 2260 (1960)

21) R.E. Dessy und G.S. Handler, J. Amer. chem. Soc. 80, 5824 (1958)
22) R.E. Dessy, G.S. Handler, J.H. Wotiz und C.A. Hollingsworth, J. Amer. chem. Soc. 79, 3476 (1957)
23) R.E. Dessy und R.M. Jones, J. org. Chemistry 24, 1685 (1959)
24) J. Druey, E.F. Jenny, K. Schenker und R.B. Woodward, Helv. chim. Acta 45, 600 (1962)
25) E. Enk und H. Spes, Angew. Chem. 73, 334 (1961)
26) J.L.E. Erickson und G.C. Kitchens, J. Amer. chem. Soc. 68, 492 (1946)
27) K. Fischer, Teil der geplanten Diplomarbeit, Univ. Tübingen
28) R. Fusco, S. Rossi und S. Maiorana, Chim. e Ind. 44, 873 (1962)
29) H. Gilman und E.A. Zoellner, J. Amer. chem. Soc. 53, 1945 (1931); vgl. auch H. Gilman, Org. Synth., Coll. Vol. I, J. Wiley and Sons, Inc. New York 1948, S. 364
30) C. Golumbic und D.L. Cottle, J. Amer. chem. Soc. 61, 996 (1939)
31) A. Griesinger, Dissertation, Univ. Tübingen (1963)
32) R. Hamelin, Bull. Soc. chim. France 28, 684, 698 (1961)
33) R. Hamelin, Bull. Soc. chim. France 28, 915 (1961)
34) R. Hamelin und S. Hayes, Bull. Soc. chim. France 28, 692 (1961)
35) R.H. Hasek und J.C. Martin, J. org. Chemistry 26, 4775 (1961)
36) R.H. Hasek und J.C. Martin, J. org. Chemistry 27, 3743 (1962)
37) R.H. Hasek und J.C. Martin, J. org. Chemistry 28, 1468 (1963)
38) M.E. Herr und F.W. Heyl, J. Amer. chem. Soc. 74, 3627 (1952)
39) S. Hünig, Angew. Chem. 69, 729 (1957)
40) S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, Chem. Ber. 90, 2833 (1957)
41) S. Hünig und W. Eckardt, Chem. Ber. 95, 2493 (1962)

42) S. Hünig und W. Lendle, Chem. Ber. 93, 909 (1960)
43) S. Hünig und E. Lücke, Chem. Ber. 92, 652 (1959)
44) S. Hünig, E. Lücke und E. Benzing, Chem. Ber. 91, 129 (1958)
45) S. Hünig und M. Salzwedel, Angew. Chem. 71, 339 (1959)
46) C.D. Hurd und R.D. Kimbrough, J. Amer. chem. Soc. 82, 1373 (1960)
47) S. Jacobsen, V. Bitsch und J. Munch-Petersen, Acta chem. Scand. 17, 825 (1963)
48) R.A. Jacobson, J. Amer. chem. Soc. 67, 1999 (1945)
49) C. Jutz, Chem. Ber. 91, 1867 (1958)
50) R.G. Kadesch, J. Amer. chem. Soc. 66, 1207 (1944)
51) M.S. Kharasch und O. Reinmuth, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", New York Prentice-Hall, Inc. 1954, Seite 147 ff
52) A. Kirrmann und R. Hamelin, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 251, 2990 (1960)
53) J. Koch, Teil der geplanten Diplomarbeit, Univ. Tübingen
54) G. Kresze und A. Trede, Tetrahedron 19, 133 (1963)
55) C.T. Lester und J.R. Proffitt, J. Amer. chem. Soc. 71, 1877 (1949)
56) J. Lévy, Bull. Soc. chim. France (IV) 33, 1660 (1923)
57) C. Mannich und H. Davidsen, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2106 (1936)
58) C. Mannich und E. Kniss, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1629 (1941)
59) J. Miller, G. Gregoriou und H.S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 83, 3966 (1961)
60) L. Miller und J. Johnson, J. org. Chemistry 1, 135 (1936)
61) A.N. Nesmeyanov, N.K. Kochetkov und M.J. Rybinskaya, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Khim. Nauk 1950, 350; C.A. 45, 1585 (1951)
62) J. Nieuwenhuis und J.F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 77, 761 (1958)
63) H. Normant, Bull. Soc. chim. France 24, 728 (1957)
64) G. Opitz und H. Adolph, Angew. Chem. 74, 77 (1962)
65) G. Opitz, H. Adolph, M. Kleemann und F. Zimmermann, Angew. Chem. 73, 654 (1961)

66) G. Opitz und K. Fischer, Z. für Naturforschung 18 b, 775 (1963)
67) G. Opitz und A. Griesinger, Liebigs Ann. Chem. 665, 101 (1963)
68) G. Opitz und M. Kleemann, Liebigs Ann.Chem. 665,114(1963)
69) G. Opitz, M. Kleemann und F. Zimmermann, Angew. Chem. 74, 32 (1962)
70) G. Opitz und J. Koch, Angew. Chem. 75, 167 (1963)
71) G. Opitz und F. Zimmermann, Liebigs Ann. Chem. 662, 178 (1963)
72) M. Perelman und S.A. Mizsak, J. Amer. chem. Soc. 84, 4988 (1962)
73) Y. Perrin-Drouin, G. Barraud, M. Bastick, R. Cornubert und H. Guérin, Bull. Soc. chim. France 1962, 1440
74) W. Rellensmann und K. Hafner, Chem. Ber. 95, 2579 (1962)
75) B. Rosebeek und J.F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 81, 549 (1962)
76) J.C. Sauer, J. Amer. chem. Soc. 69, 2444 (1947)
77) H. Schempp, Diplomarbeit, Univ. Tübingen (1963)
78) W. Schlenk, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 734 (1931)
79) W. Schlenk und W. Schlenk jr., Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 920 (1929)
80) H.J. Shine, J. chem. Soc. (London) 1951, 8
81) J.M. Sprague, L.J. Beckham und H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. 56, 2665 (1934)
82) H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1735 (1905)
83) H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 533 (1911)
84) H. Staudinger und J. Maier, Liebigs Ann. Chem. 401, 292 (1913)
85) H. Staudinger und E. Suter, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1092 (1920)
86) G. Stork, 16th National Organic Chem. Symposium of the Amer.chem.Soc., Seattle, Washington, June 15-17, 1959
87) G. Stork und I.J. Borowitz, J. Amer. chem. Soc. 84, 313 (1962)
88) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, J. Amer. chem. Soc. 85, 207 (1963)

89) G. Stork, R. Terrell und J. Szmuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 (1954)
90) P.S. Stutsman und H. Adkins, J.Amer.chem.Soc. 61,3303(1939)
91) C.G. Swain und H.B. Boyles, J.Amer.chem.Soc. 73,870(1951)
92) E. Tempel, Teil d. geplanten Diplomarbeit, Univ. Tübingen
93) R.C. Terrell, Dissertation, Univ. Columbia USA (1954)
94) E. Urion, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 191, 263 (1930); C. 1930 II, 2118
95) E.D. Venus-Danilowa, J. Russ. phys.-chem. Ges. [russ.] 61, 1479 (1929); C. 1930 II, 566
96) A. Vogel, "A Text-Book of Practical Organic Chemistry", Verlag Longmans, Green and Co. 1956, Seite 275
97) A. Vogel, "A Text-Book of Practical Organic Chemistry", Verlag Longmans, Green and Co. 1956, Seite 423
98) E. Vogel und K. Müller, Liebigs Ann. Chem. 615, 29 (1958)
99) H.H. Wasserman und E. Dehmlow, Tetrah. Lett. 1962, 1031
100) E. Wedekind, Liebigs Ann. Chem. 323, 246 (1902)
101) E. Wedekind und J. Häussermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2297 (1908)
102) E. Wedekind, J. Häussermann, W. Weisswange und M. Miller, Liebigs Ann. Chem. 378, 261 (1911)
103) E. Wedekind und W. Weisswange, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1631 (1906)
104) F.C. Whitmore, Atlantic City Meeting of the Amer. chem. Soc., April, 1943; vgl. auch H.S. Mosher und E. La Combe, J. Amer. chem. Soc. 72, 3994 (1950)
105) F.C. Whitmore und R.S. George, J. Amer. chem. Soc. 64, 1239 (1942)
106) F.C. Whitmore und L. Block, J.Amer.chem.Soc. 64,1619(1942)
107) F.C. Whitmore und C.E. Lewis, J. Amer. chem. Soc. 64, 1618, 2964 (1942)
108) F.C. Whitmore und D.I. Randall, J. Amer. chem. Soc. 64, 1242 (1942)
109) G.F. Wright, J. Amer. chem. Soc. 61, 1152 (1939)
110) K. Ziegler, H. Sauer, L. Bruns, H. Froitzheim-Kühlhorn und J. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 589, 122 (1954)
111) F. Zimmermann, Diplomarbeit, Univ. Tübingen (1962) und unveröffentlichte Arbeiten

Lebenslauf

Am 10. September 1936 wurde ich als Sohn des Lehrers Albert Kleemann und seiner Ehefrau Marta, geb. Foerch, in Crailsheim geboren.

Im Herbst 1942 trat ich in die Volksschule in Aldingen, Kreis Ludwigsburg, ein. Ab August 1946 gehörte ich der Mörike-Oberschule in Ludwigsburg an, die ich im März 1955 mit dem Reifezeugnis verließ.

Das Chemiestudium begann ich im Sommersemester 1955 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Einen Wechsel der Hochschule habe ich nicht vorgenommen. Am 20. Februar 1958 legte ich die Diplom-Vorprüfung und am 13. Januar 1961 die Diplom-Hauptprüfung ab. Anschließend führte ich die Diplom- und Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Dozent Dr. G. Opitz durch.

Seit Juni 1962 bin ich mit Margarete, geb. Müller, aus Eßlingen verheiratet.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

in Chemie: K. Brodersen, H. Hellmann, G. Kortüm, F. Lingens, Eug. Müller, G. Opitz, W. Rüdorff, G. Schramm und G. Wittig,

in Physik und Mathematik: W. Kossel, H. Krüger, G. Möllenstedt, R. Mühleisen und W. Schweizer,

in Geologie: G. Einsele, H. Hölder, O. Schindewolf und R. Schönenberg.